FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 No 93

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean A. MEYER

né le 6 janvier 1940 à Colmar

Interne du Centre Hospitalier Louis Pasteur de Colmar.

La TYROSINOSE

A propos d'une observation.

Président: M. R. SACREZ, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 No 93

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean A. MEYER

né le 6 janvier 1940 à Colmar

Interne du Centre Hospitalier Louis Pasteur de Colmar.

La TYROSINOSE

A propos d'une observation.

Président: M. R. SACREZ, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552713_0007

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens Honoraires	FONTAINE
	CALLOT Jacques
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. ARON Claude	Histologie
BASSET René	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie et Pathologie Tropicale
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE J-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, virologie et Immunologie Générale.
MULLER Pierre	Clinique Gynécologique et Obstétricale 2
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine expérimentale
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie expérimentale
N.....	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N.....	Hydrologie
N.....	Hygiène

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	WINCKLER Georges	Anatomie
	WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
	BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
	BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
	CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
	DORNER Marc	Clinique Médicale B
	ISCH François	Clinique Neurologique
	JAHN Henri	Clinique Médicale B
	KIRN André	Hygiène
	LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
	MANTZ Jean Marie	Clinique Médicale A
	MARCOUX François	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
	APROSIO Norbert	Anatomie
	ASCH Léopold	Clinique Médicale A
	BLOCH Roger	Pharmacologie
	BOCKEL René	Clinique Médicale B
	BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
	EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
	FINCKER Louis	Clinique Médicale B
	GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
	GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
	HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
	ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
	JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
	KEILING Roger	Electro-Radiologie
	KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
	KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
	KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatologie)
	KIENY René	Clinique Chirurgicale A
	KREMER Michel	Parasitologie
	LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
	LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
	MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
	MAURER Charles	Clinique Médicale B
MMe	MAYER Simone	Hématologie
MM.	PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
	ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
	ROHMER Albert	Institut de Puériculture
	SACREZ André	Clinique Médicale A
	SCHAFF Georges	Physiologie
	SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
	SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
	SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
	VERGNES René	Physique Biologique
	VINCENDON Guy	Chimie Biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
	WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
	WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
	WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
	WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
	WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demêtre Clinique Neurologique.

A G R E G E S

MM.	CHAMPY Maxime	Stomatologie
	FRANK Robert	Stomatologie
	KLOTZ Gilbert	O.R.L.
	MEHL Jacques	Médecine Légale.

AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul
FORSTER Emile
HOLLENDER Louis
MM. KUHLMANN Daniel
KUNTZMANN Jean
MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean
MM. ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les himmes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MES PARENTS

Leur bonté et leur grande compréhension
furent sans failles.

Je leur dédie ce travail en faible témoignage
de mon profond amour filial.

A MA FEMME

Avec toute ma tendresse.

A MES ENFANTS

JEAN-FREDERIC et ANNE-LAURENCE.

A MA SOEUR

A MON FRERE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

ALFRED F. MEYER

Chevalier de la Légion d'Honneur
Mort pour la France.

Nous nous sommes toujours
efforcé d'être digne de Lui.

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE

LE DOCTEUR M.JOCQUEL

Membre du Conseil de l'Ordre

Il nous a fait aimer la Médecine.

Sa disparition brutale nous prive d'un grand soutien. Ses grandes qualités humaines et professionnelles resteront pour nous un exemple.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R.SACREZ

DIRECTEUR
DE LA CLINIQUE DE PEDIATRIE ET DU PUERICULTURE

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la Présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre profonde et respectueuse gratitude pour sa haute bienveillance.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.JUIF

Qui au prix de grands sacrifices de temps a accepté si aimablement la charge de nous guider dans la réalisation de ce travail.

Nous lui devons une reconnaissance toute particulière pour sa grande sollicitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.M.LEVY

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'être notre juge.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.P.WEILL

Qui nous a fait profiter de sa grande expérience clinique.

Ses conseils et son enseignement nous seront de la plus grande utilité dans l'exercice de notre profession.

Nous le prions de bien vouloir accepter nos plus vifs remerciements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.WARTER

OFFICIER DE LA LEGION D'HONNEUR

Il nous a aimablement accueilli dans sa clinique pour notre stage de spécialité et nous a fait l'honneur d'être son élève.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse admiration et de notre profonde gratitude pour la formation qu'il nous donne ainsi que pour la grande bienveillance qu'il n'a jamais cessé de nous témoigner.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR D.FISCHER

MEDECIN-CHEF DU SERVICE DE PEDIATRIE

CENTRE HOSPITALIER L.PASTEUR, COLMAR

A qui nous devons tant.

Elle a été l'inspiratrice de cette thèse. Sa grande compétence et son extrême gentillesse nous ont été d'un grand secours.

Nous l'assurons de notre fidèle attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Ch.LAUSECKER

MEDECIN-CHEF DU SERVICE DE PEDIATRIE

CENTRE HOSPITALIER L.PASTEUR, COLMAR

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour l'accueil cordial qu'il nous a réservé dans son Service et pour l'enseignement qu'il nous y a prodigué.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P.BARTHELME

MEDECIN-CHEF DU SERVICE DE MEDECINE

CENTRE HOSPITALIER L.PASTEUR, COLMAR

Il nous a fait l'honneur de nous compter parmi ses internes.

Nous le remercions de l'intérêt qu'il nous a toujours porté et lui exprimons notre profond respect.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR S.ROGER

MEDECIN-CHEF - SERVICE DE MEDECINE

CENTRE HOSPITALIER L.PASTEUR, COLMAR

Nous nous souviendrons toujours de notre première année d'Internat.

Elle a su nous forger avec patience et forcer notre admiration devant son inlassable dévouement à ses malades.

Sa bonté à notre égard restera gravé dans notre mémoire.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R.PETER

MEDECIN-CHEF DU SERVICE DE RADIOLOGIE

CENTRE HOSPITALIER L.PASTEUR, COLMAR

Pendant une année passée dans son Service, nous avons pu admirer son dynamisme et sa haute compétence.

Qu'il soit assuré de notre haute estime.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.L.WIEDERKEHR

MEDECIN-CHEF - SERVICE DE MEDECINE

CENTRE HOSPITALIER L.PASTEUR, COLMAR.

Son enseignement nous fut précieux.

Que ce travail soit un témoignage de notre reconnaissance pour la bienveillance et l'amabilité qu'il nous a toujours témoignées.

PLAN ET TABLE DES MATIERES

Pages

I - INTRODUCTION 1

A - Historique 1
B - Rappel biochimique 3

II - OBSERVATION 6

A - Admission 7
B - Etape prédiététique 7
1) L'atteinte hépatique 11
2) Le rachitisme 16
3) Le développement staturo-pondéral et psychomoteur 16
4) Le syndrome d'insuffisance tubulaire 18
5) Le trouble du métabolisme de la tyrosine 19
C - Etape diététique 23
1) L'atteinte hépatique 24
2) Le rachitisme 27
3) Le développement staturo-pondéral et psychomoteur 27
4) Le syndrome d'insuffisance tubulaire 28
5) Le trouble du métabolisme de la tyrosine 30
D - Compléments d'information 33

III - LES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE 36

A - Etude clinique et biologique 36
B - Evolution 53
C - Traitement 55
D - Le déterminisme génétique 57
E - Les observations atypiques 58

IV - LES AUTRES TROUBLES DU METABOLISME DE LA TYROSINE 62

A - Tyrosinémies et tyrosyluries transitoires 62
B - Tyrosinémies et tyrosyluries secondaires 66

V - LES CONCLUSIONS 68

VI - BIBLIOGRAPHIE ..... I à IX

ABREVIATIONS UTILISEES

pHPPA : acide para-hydroxy-phényl-pyruvique.

pHPLA : acide para-hydroxy-phényl-lactique.

pHPAA : acide para-hydroxy-phényl-acétique.

pHPPA-oxydase : acide para-hydroxy-phényl-pyruvique-oxydase.

-=-

L A T Y R O S I N O S E

A PROPOS D' UNE OBSERVATION

I - INTRODUCTION

La tyrosinose est une entité pathologique récemment découverte qui comprend une cirrhose hépatique, une tubulopathie complexe, un rachitisme vitamino-résistant, un trouble du métabolisme de la tyrosine avec tyrosinémie élevée et élimination urinaire accrue de tyrosine et de ses métabolites, l'acide para-hydroxy-phényl-pyruvique, l'acide para-hydroxy-phényl-lactique et l'acide para-hydroxy-phényl-acétique.

A - HISTORIQUE

Le nom de tyrosinose a été employé pour la première fois par MEDES, en 1932. Bien que dans son cas, le principal symptôme ait été une myasthénie ne rentrant plus dans le cadre actuel de la maladie, son mérite a été d'attribuer l'augmentation de l'élimination urinaire de tyrosine et de l'un de ses dérivés, l'acide para-hydroxy-phényl-pyruvique, au blocage enzymatique de la para-hydroxy-phényl-pyruvate-oxydase.

SAKAI et KITAGAWA, en 1957, et SAKAI, KITAGAWA et YOSHIOKA, en 1959, mirent en évidence l'inactivité de cet enzyme (biopsie de foie) chez un enfant présentant une cirrhose hépatique, un rachitisme hypophosphatémique, une hypertyrosinémie et une hypertyrosylurie. Ils nommèrent cet ensemble de symptômes "tyrosinose atypique" pour la distinguer du cas de MEDES.

En fait, un certain nombre d'observations semblables ont été

relatées par BABER (1959), ROYER (1961), LELONG (1963), WOOLF (1963), FRITZEL (1964), GENTIL (1964), GENTZ, JAGENBURG, ZETTERSTROM (1965), POINSO (1965), TRON (1965), KOGUT (1966), SCRIVER et LAROCHELLE (1966), ARONSSON (1966) et NORDIO (1966).

En 1965, TANIGUCHI - GJESSING et GENTZ purent confirmer l'absence de la para-hydroxy-phényl-pyruvate-oxydase chez des enfants atteints de tyrosinose.

Le terme de tyrosinose fut accepté au Symposium International de la Tyrosinose qui s'est tenu à Oslo en juin 1965.
Cependant, GENTZ, JAGENBURG et ZETTERSTROM avaient préféré le terme de tyrosinémie pour distinguer leurs cas de celui de MEDES et pour bien montrer qu'il ne s'agit pas d'une accumulation de tyrosine dans les divers tissus.
LA DU, dans la deuxième édition de The Metabolic Basis of Inherited Disease, publiée sous la direction de STANBURY fait la même distinction, tyrosinose pour le cas de MEDES et tyrosinémie pour les cas cités plus haut.
Nous emploierons dans notre travail le terme de tyrosinose pour nous conformer au voeu du Symposium de 1965.

Le caractère familial de la maladie est évident, elle se transmet vraisemblablement selon le mode autosomique récessif, bien que l'on n'ait pu mettre en évidence, à notre connaissance, de déficit enzymatique chez les parents.

La maladie réalise deux types évolutifs. Soit aigu, les symptômes apparaissant dans les premiers mois et entrainant rapidement la mort ; soit chronique, les symptômes surviennent alors plus tardivement, l'évolution est plus longue, tout en restant léthale dans les premières décennies.

Ces deux évolutions peuvent se rencontrer chez des malades d'une même famille.

L'intérêt de cette maladie réside essentiellement dans son traitement. En effet, purement symptomatique au départ, il n'entraînait que peu d'améliorations.

HALVORSEN et GJESSING, en 1964, en réalisant un régime pauvre en tyrosine et en phénylalanine, ont obtenu une amélioration clinique et biologique.

Depuis lors, la régression des symptômes chez un certain nombre d'enfants atteints de tyrosinose et soumis à ce traitement diététique, a prouvé l'efficacité de cette thérapeutique.

B - RAPPEL BIOCHIMIQUE

La tyrosinose a deux origines, tyrosine alimentaire et métabolite de la phénylalanine, cette transformation se faisant sous l'effet d'une hydroxylase.

Une transamination (tyrosine - transaminase) transforme la tyrosine en acide para-hydroxy-phényl-pyruvique, la vitamine B6 est le coenzyme de cette réaction.

La tyrosine peut également être métabolisée en tyramine, en dopamine et entrer dans la synthèse des hormones thyroïdiennes.

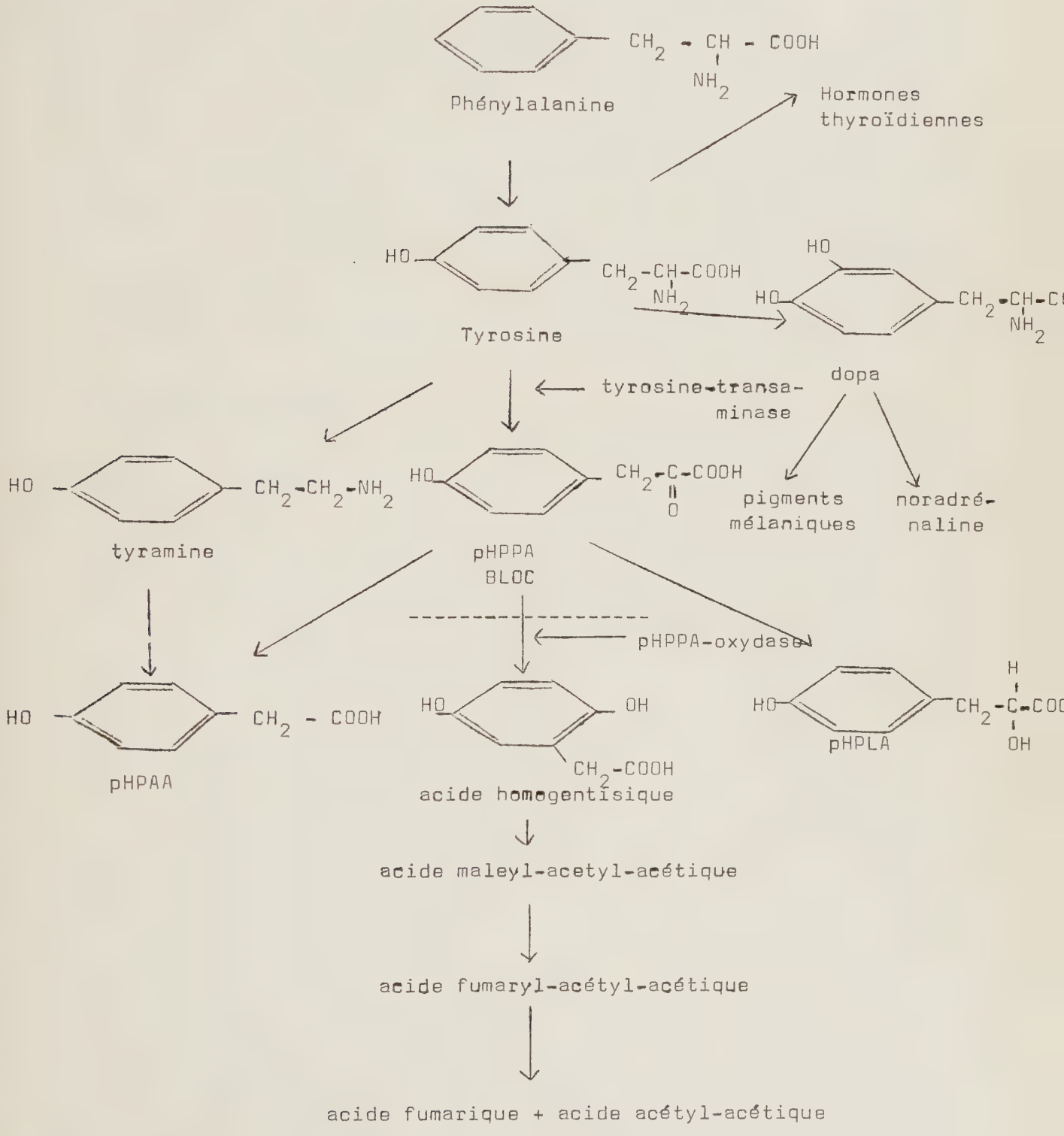
L'acide para-hydroxy-phényl-pyruvique se transforme soit en acide para-hydroxy-phényl-lactique, soit en acide para-hydroxy-phényl-acétique,

soit le plus fréquemment en acide homogentisique. Cette dernière conversion nécessite deux atomes d'O_2 et la libération d'une molécule de CO_2.
Cette réaction entraîne une hydroxylation du noyau aromatique, une oxydation et une décarboxylation du pyruvate en acétate.
Elle se fera sous l'action de la para-hydroxy-phényl-pyruvate-oxydase, enzyme existant dans le foie et le rein de tous les mammifères.

Pour maintenir son activité, cet enzyme requiert la présence d'un agent réducteur, sinon il devient rapidement inactif en présence de son substrat. C'est ainsi, que l'acide ascorbique joue un rôle important de protection, mais beaucoup d'autres substances réductrices peuvent le remplacer, telle la forme réduite du 2-6 dichloro-phénol-indol-phénol in vitro.

L'inactivité de la pHPPA-oxydase entraîne une accumulation de tyrosine, d'acide para-hydroxy-phényl-pyruvique et de ses métabolites.

METABOLISME DE LA TYROSINE



II - O B S E R V A T I O N

L'enfant Pierre D... est le quatrième de la famille, il est né à terme le 9.9.65 et pèse 3700 gr.

La grossesse et l'accouchement se sont déroulés de façon absolument normale.

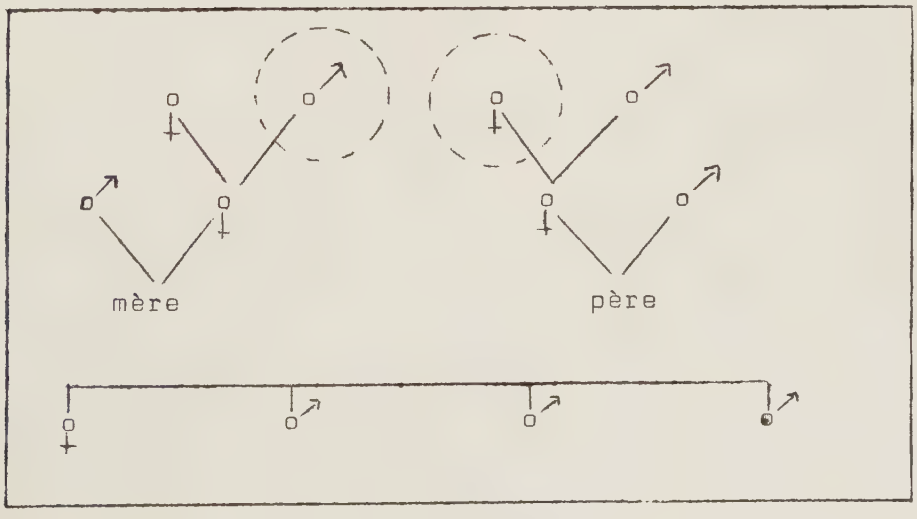
L'élevage du premier mois ne présente aucune difficulté.

Antécédents familiaux

Les parents sont en bonne santé. Ils sont originaires de Bari (Italie du Sud) et ne se connaissent aucun lien de parenté.

A noter toutefois, un nom patronymique commun dans l'ascendance du père et de la mère, au niveau de la troisième génération.

Les frères et soeurs ont respectivement 7, 4 et 2 ans et demi, et sont en bonne santé.



Arbre généalogique

A - ADMISSION

L'enfant est adressé au service de Pédiatrie du Centre Hospitalier L.Pasteur pour dyspepsie et état fébrile le 4.10.65, à l'âge de 4 semaines.

L'interrogatoire révèle que depuis le matin, l'enfant présente des selles fréquentes, liquides et contenant un peu de sang rouge.

L'examen clinique est sensiblement normal, l'invagination intestinale est rapidement exclue et on porte le diagnostic de dyspepsie aiguë.

Après une diète réalimentation, la dyspepsie régresse promptement et quatre jours plus tard, on ne retrouve plus de sang dans les selles (gaiac négatif).

B - ETAPE PREDIETETIQUE (JUSQU'A UN AN)

Avant d'analyser séparément les symptômes cardinaux de l'affection, il paraît utile d'indiquer les approches successives du diagnostic définitif.

Environ un mois après l'admission, le tableau clinique et biologique se modifie :

- un examen d'urine systématique révèle la présence d'une méliturie importante (7,1 g °/°°), des examens successifs confirment ce premier résultat et la chromatographie des sucres affirme une méliturie complexe.
  La glycémie est constamment basse (0,50 et 0,60 g °/°°).
- parallèlement apparaît un syndrome hémorragique avec hématurie importante et moelena, entraînant une anémie sévère (Hb 9,2 g - G.R. 2.500.000).

- l'examen clinique montre une hépato-mégalie discrète, surtout au dépens du lobe gauche, le bord inférieur du foie est tranchant.
  La rate est palpable, il n'y a pas d'ictère.
- le bilan biologique révèle principalement un effondrement du complexe prothrombinique (prothrombine 11 % - proconvertine 10 % - proaccélérine 64 %) et une nette altération des tests de floculation.

Le syndrome hémorragique est traité par des transfusions de sang frais, entraînant une correction de l'anémie. Les injections de vitamine K_1 n'ont que peu d'influence sur la prothrombinémie.

On est de plus frappé par l'odeur très curieuse des urines et de l'haleine de l'enfant (pommes-de-terre germées).

La chromatographie des acides aminés urinaires permet de déceler une hyperaminoacidurie globale faisant suspecter un trouble du métabolisme des acides aminés.

Mais devant l'association d'une méliturie complexe avec une forte proportion de galactose (galactose, glucose, fructose) et d'une atteinte hépatique sévère chez un nourrisson de 2 mois, le premier diagnostic qu'il faut affirmer ou éliminer est celui d'une galactosémie.

Pourtant, l'absence d'ictère, l'examen ophtalmologique normal et l'épreuve de charge en galactose n'ayant pas entraîné d'hypoglycémie secondaire, s'élèvent contre ce diagnostic.

Un premier test de HERS est ininterprétable en raison des transfusions répétées et le doute persistant, un régime à base de végélact B (sans lactose) est institué en attendant de pouvoir éliminer définitivement la galactosémie.

S A N G

Vitesse de sédimentation : 6/13

Urée : 0,23 g/l.

Glycémie totale : 0,56 g/l.

Complexe prothrombinique : 18 %
Prothrombine vraie : 11 %
Proaccélérine : 64 %
Proconvertine : 10 %

Tests de floculation
Hanger : +++
Mac Lagan : 5
Hayem : 2,1.

Transaminases : 64 u.

Bilirubine totale : 10 mg °/°°
Bilirubine directe: 6,9 mg °/°°

Cholestérol : 1,67g°/°°

Lipides : 3,90g°/°°

Fibrinémie : 1,20g°/°°

Fer sérique : 95 gamma %

T.S. : 6'30"
T.C. : 7'30"
Rétraction du caillot : normale

G.R. : 2.800.000
G.B. : 13.200
Hb : 9,2 g
Plaquettes : 150.000

Electrophorèse des protéines
Albumine : 51 %
Alpha 1 glob. : 6
Alpha 2 glob. : 8
Beta glob. : 7
Gamma glob. : 28

U R I N E S

Albumine : 0,17 g °/°°
Acétone : négatif

Chromatographie des sucres :
Galactose : ++
Glucose : +
Fructose : +
Sédiment : hématies : +++

Trois mois plus tard, un nouveau test, montrant la présence d'une grande quantité de CO_2 marqué, permet d'écarter l'hypothèse d'un déficit en galacto-uridyl-transférase.

La maladie de WILSON est écartée sur un taux normal de céruloplasmine, la mucoviscidose sur un test à la sueur normal.

En outre, l'anamnèse n'apporte aucun argument en faveur d'une hépatite virale ou d'un ictère dans la période néo-natale.

Dès l'amélioration du syndrome hémorragique et après correction de la prothrombinémie (sang frais - hémostatiques) la biopsie hépatique est pratiquée, elle confirme la cirrhose.

L'hypothèse d'une amino-acidopathie est fortifiée par les résultats des chromatographies des acides aminés urinaires qui montrent une augmentation considérable d'un grand nombre de ceux-ci et en particulier de la méthionine, de la tyrosine, de la phénylalanine. Ces trois acides aminés sont également augmentés dans le plasma alors que les autres ont des taux sensiblement normaux.

L'augmentation plasmatique et urinaire de la méthionine étant plus importante que celle des autres acides aminés, on rapprocha ce cas de ceux de PERRY et coll. et on pensa qu'il s'agissait d'une hyperméthioninémie consécutive à un bloc enzymatique primitif situé sur cette voie.

Cette hypothèse, qui avait été tout d'abord partagée par LAROCHELL et coll. fut infirmée par ces mêmes auteurs après l'étude histo-enzymatique de biopsies hépatiques.

L'hyperméthioninémie ne serait, en fait, que secondaire à l'atteint hépatique, due elle-même à un trouble du métabolisme de la tyrosine.

C'est finalement le diagnostic de tyrosinose que nous avons retenu chez notre malade en nous appuyant sur le tableau clinique, les pertrubation biologiques et l'heureuse efficacité du traitement diététique (régime pauvre en tyrosine et en phénylalanine).

Il nous reste à étudier maintenant plus en détail les divers aspects de l'affection avant l'instauration du traitement diététique.

1) L'atteinte hépatique

A l'âge de 1 mois, lors du début clinique de la maladie, l'hépatomégalie est discrète mais le foie est déjà dur et à bord inférieur tranchant

Par la suite, cette hépatomégalie va devenir plus importante, sans toutefois jamais dépasser le rebord costal de plus de 3 travers de doigts.

La rate reste palpable sans se modifier notablement.

La circulation collatérale, abdominale et thoracique est discrète et n'augmente pas.

Un transit baryté oeso-gastrique pratiqué après 8 mois d'évolution ne montre pas de varices oesophagiennes.

Il n'y a jamais eu d'ictère, ni d'ascite.

Biologiquement, l'atteinte hépatique est nette.

- l'importante altération des tests inflammatoires qui porte essentiellement sur le test de Hanger et sur l'augmentation des gamma-globulines (28 % - N - 14 à 20 %) va progressivement s'amender au cours de cette première année d'évolution, le Hanger reste faiblement positif mais les gamma-globulines retrouvent un chiffre normal.

- L'insuffisance hépato-cellulaire est très sévère dès le début des symptômes et responsable du syndrome hémorragique. L'effondrement du complexe prothrombinique ne se corrige que lentement et partiellement et n'est que peu influencé par les injections de vitamine K_1.

- L'hypoglycémie reste constante, elle est toutefois remarquablement bien supportée et nous n'avons pas observé d'accidents malgré des taux très bas (glycémie totale 0,36 g °/°° - glycémie vraie 0,24 g °/°°).

- L'hypoprotéinémie reste, elle aussi, constante.

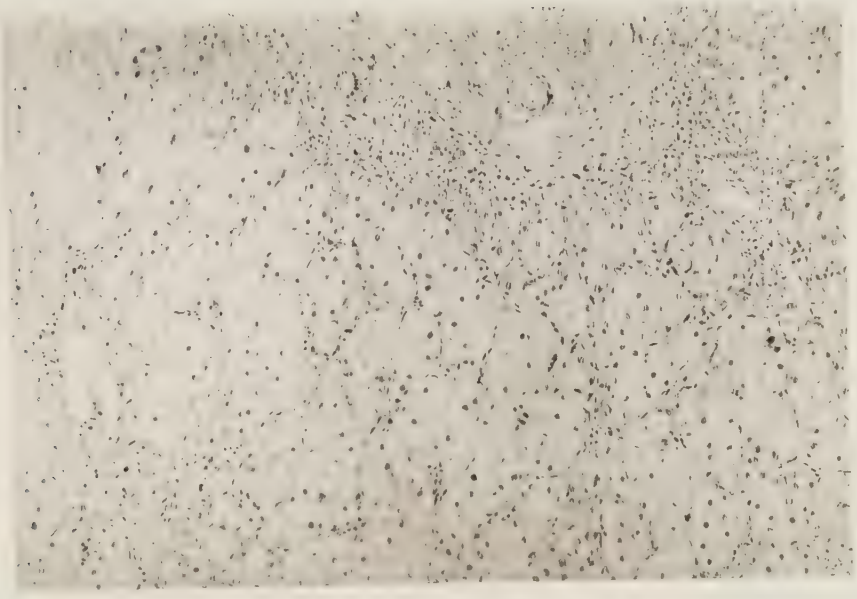
- Les tests de cholostase et de cytolyse sont toujours restés sensiblement normaux. Une épreuve à la bromo-sulfone-phtaléine indique toutefois une certaine rétention hépatique (rétention après 15 minutes : 36 % - rétention après 45 minutes : 2,5 %).

L'atteinte hépatique extrêmement sévère au départ s'améliore progressivement au cours de la première année, sans traitement spécifique, elle reste toutefois importante dans le domaine hépato-cellulaire.

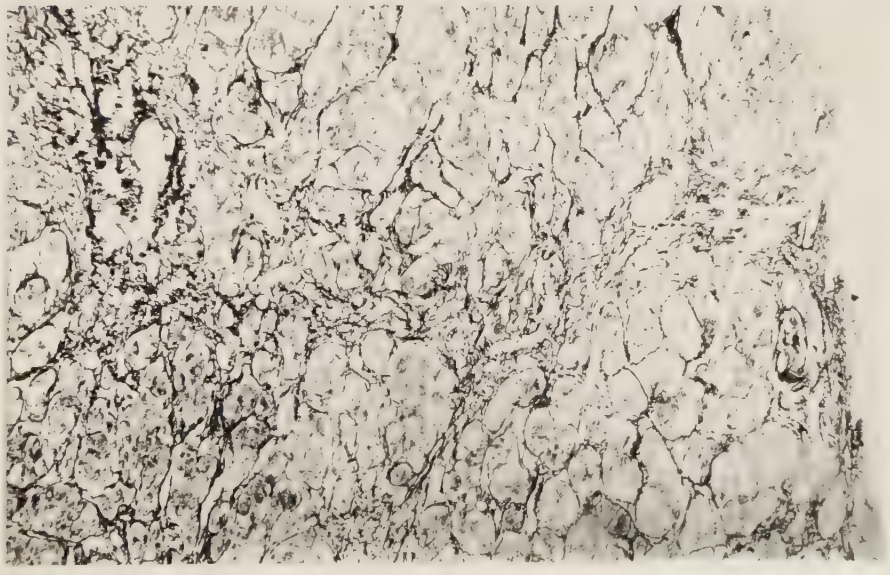
Après le syndrome hémorragique, l'anémie et la thrombopénie se corrigent et restent modérés.

T E S T S avant traitement	6.11.65	7.12.65	10.3.66	19.7.66
Tests inflammatoires				
Hanger	++	+++	+	+
Mac Lagan	5	3 1/2	3	4
Hayem	2,1	1,7	2,5	2,5
Electrophorèse	↑ gamma		→ gamma	
Tests d'insuffisance hépato-cellulaire				
Prothrombine	11 %	25 %	37 %	46 %
Proconvertine	10 %	15 %	22 %	37 %
Proaccélérine	64 %	68 %	75 %	94 %
Glycémie	0,56 g °/°°	0,50 g °/°°	0,60 g °/°°	0,65 g °/°°
Sérines	29 g °/°°	28 g °/°°		
Globulines	27 g °/°°	26 g °/°°		
Tests de cholostase				
Bilirubine totale	10 mg °/°°	7 mg °/°°	6,3 mg °/°°	6,1 mg °/°°
Bilirubine conjuguée	6,9 mg °/°°	Ø	Ø	Ø
Cholestérol (total)	1,67 g °/°°	1,42 g °/°°	1,26 g °/°°	1,38 g °/°°
Tests de cytolyse				
Transaminases S.G.O.T.	64 u.			42 u.

La biopsie hépatique qui peut être pratiquée après l'amélioration du complexe prothrombinique confirme la cirrhose.



BIOPSIE HEPATIQUE (15.12.65).
Coloration hemalun - eosine.



Coloration réticuline gomori

Coloration P.A.S.

La biopsie hépatique montre un parenchyme tranché en tous sens par des bandes scléreuses, siège d'une infiltration lympho-granulocytaire marquée. Dans le parenchyme restant, les cellules hépatiques sont riches en muccopolysaccharides et en glycogène (Docteur FLORANGE).

2). Le rachitisme

Le rachitisme que l'on retrouve dans un certain nombre de cas de tyrosinose n'a jamais été cliniquement évident.

Radiologiquement, le gril costal ne présente pas de nodosités, mais par contre à l'âge d'un an, on note au niveau des membres inférieurs, des séquelles de lésions rachitiques, une incurvation des tibias et des péronés ainsi qu'une ostéoporose diffuse.

Biologiquement, après un traitement préventif de vitamine D2, à raison de 4000 unités par jour et une dose totale de 280.000 u. la calcémie est normale (104 mg °/°°) de même que la phosphorémie (42 mg °/°°). Les phosphatases alcalines par contre sont très fortement augmentées (36 u. PNP Bessey-Lowry).
La phosphaturie n'est importante que durant les premiers mois de la maladie.

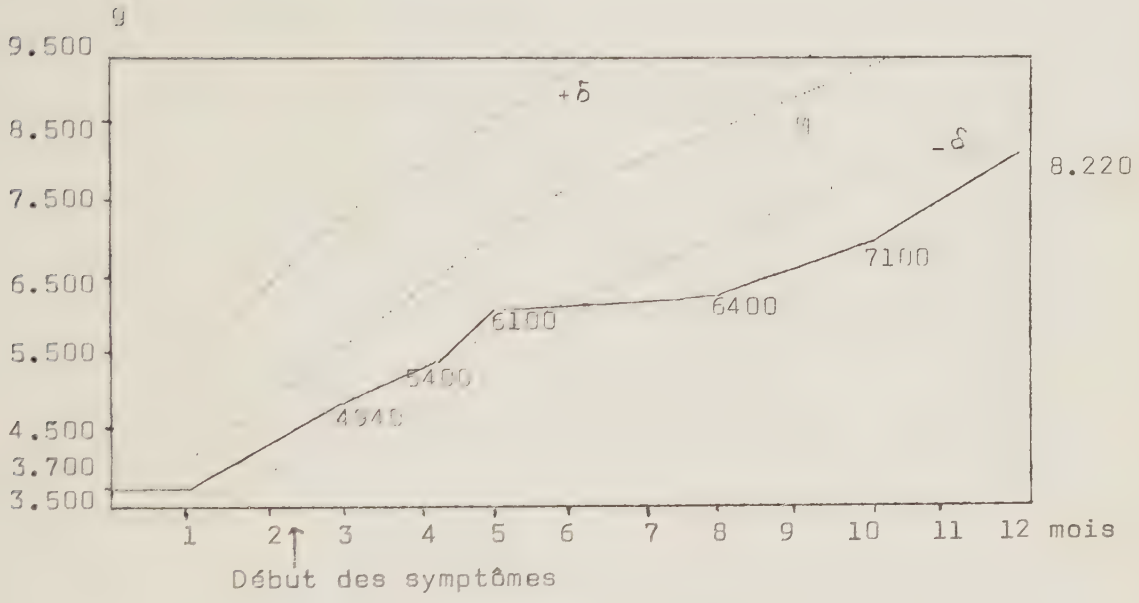
3) Développement staturo-pondéral et psychomoteur

L'hypotonie musculaire associée à une certaine laxité ligamentaire est frappante et à l'âge de 1 an, l'enfant ne marche évidemment pas.

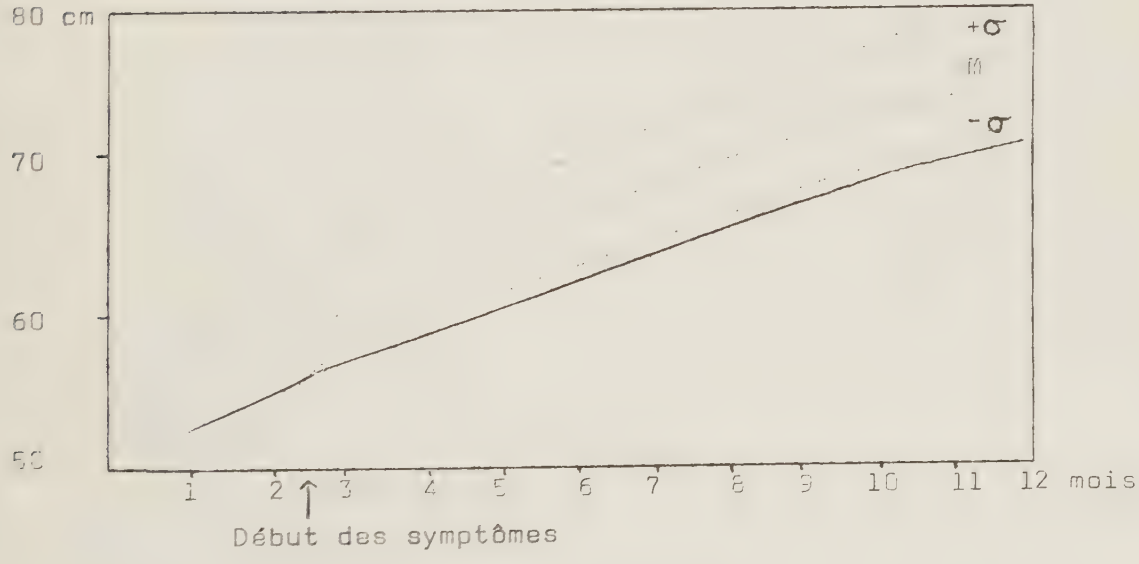
L'adaptivité et les réactions sociales montrent un certain retard explicable partiellement par la longue hospitalisation.

Un électroencéphalogramme pratiqué le 16.11.65 montre une électrogenèse pauvrement organisée mais ne comportant aucun signe en foyer.

L'hypotrophie staturo-pondérale reste modérée.



COURBE DE POIDS



COURBE DE TAILLE

Les courbes de poids et de taille moyennes ($\pm$ 2 sigma) sont extraites de la Documenta Geigy (MEREDITH).

4) Le syndrome d'insuffisance tubulaire

Lors de la phase aiguë de la maladie et au cours de l'évolution, l'exploration de la fonction glomérulaire révèle une urée sanguine normale (0,23 g °/°°), une élimination de la phénol-sulfone-phtaléine de 55 % après 2 heures, mais l'examen est effectué par voie intra-musculaire et de plus l'altération hépatique peut fausser ce résultat. La protéinurie n'existe que lors de la phase aiguë et n'est jamais très importante (0,17 g °/°°).

L'influence tubulaire est par contre évidente. La méliturie est constante et se maintient pendant plusieurs mois aux environs de 7 g/l. La chromatographie des sucres révèle qu'en plus du glucose, il existe du galactose et du fructose. La glycémie est restée constamment basse et l'épreuve d'hyperglycémie provoquée est normale.
La diurèse de 24 heures voisine généralement 400 cm3.
L'hyperchlorémie modérée (109 mEq/l) associée à une réserve alcaline basse (40,8 vol. CO_2%) et un pH normal (7,39) ne se modifie pas.
L'hyperaminoacidurie est massive, elle porte principalement sur la tyrosine, la phénylalanine, la méthionine. Les autres acides aminés arginine, proline, acide glutamique, glycocolle, alanine, sérine, lysine, acide aspartique, glutamine et ornithine ont également des valeurs nettement supérieures à la normale. Les taux de valine et histidine sont sensiblement normaux.

Les chromatographies plasmatiques sont normales pour la majorité des acides aminés. Mais la tyrosine, la phénylalanine et la méthionine sont nettement plus élevées, de même que dans une proportion moindre la glutamine, l'alanine, la lysine et l'ornithine.

Au décours de la première année d'évolution, on note une baisse générale de l'aminoacidurie ; la tyrosine, la phénylalanine restent très élevées, la proline et le glycocolle sont encore légèrement augmentés, tandis que l'arginine, l'acide glutamique, l'alanine, la sérine, la lysine, la glutamine et l'ornithine se normalisent.

Les taux sanguins de tyrosine, de phénylalanine et de méthionine ont légèrement baissé tout en restant nettement supérieurs à la normale. Les valeurs des autres acides aminés sont redevenus normales exceptées celles de la lysine, de l'alanine et de la sérine qui sont plus élevées que la norme.

5) Le trouble du métabolisme de la tyrosine

Au cours du métabolisme normal, la tyrosine se transforme en acide para-hydroxy-phényl-pyruvique qui, sous l'action de la para-hydroxy-phényl-pyruvate-oxydase donnera de l'acide homogentisique.

S'il existe un blocage enzymatique de l'oxydase, il y aura accumulation de tyrosine, de pHPPA et de ses métabolites : pHPLA et pHPAA.

Quelques jours après le début des symptômes, et pendant la phase aiguë, les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires sont en faveur d'un trouble du métabolisme de la tyrosine.

a - Etude des acides aminés plasmatiques

L'hypertyrosinémie est importante (6,9 mg % - normal : 0,09 - 2,1 mg %), plus faible l'augmentation du taux de phénylalanine (4 mg % - normal : 0,3 - 2,1 mg %), l'hyperméthioninémie restant la plus manifeste (14,4 mg % - normal : inférieur à 0,37 mg %).

Les autres acides aminés sont peu ou pas augmentés.

Au cours de la première année d'évolution, sans traitement spécifique, les taux plasmatiques de tyrosine, phénylalanine et méthionine baissent mais restent toutefois encore notablement élevés.

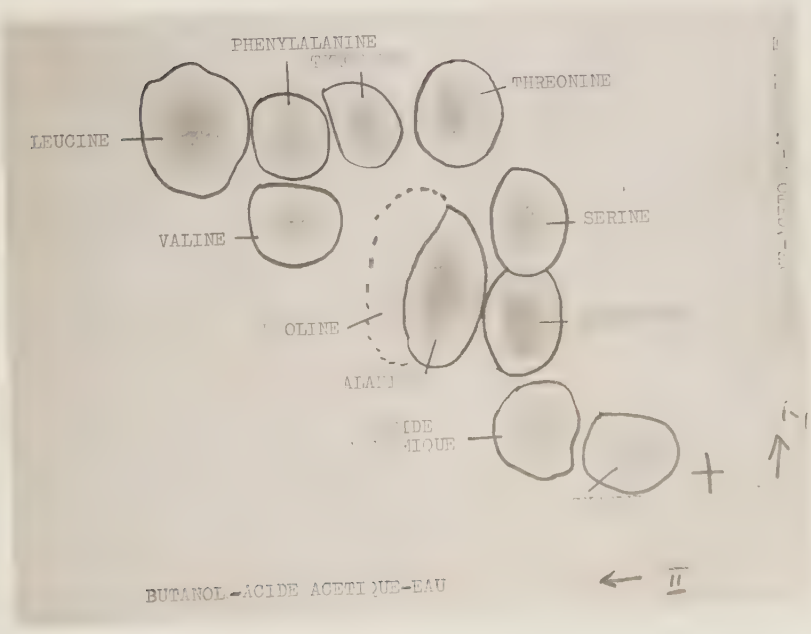
b - Etude des acides aminés urinaires

Les chromatographies faites sur Technicon (Institut de Chimie Biologique - Strasbourg - Professeur MANDEL) montrent une hyperaminoacidurie généralisée portant essentiellement sur la tyrosine, la phénylalanine

(116 mg/24 h. - normal : 10 mg/24 h. pour les deux acides aminés).

L'augmentation de l'élimination urinaire des autres acides aminés est également importante mais à un degré moindre.

Les chromatographies faites par technique uni- et bidimension-nelle (HUMBEL) confirment cette hyperaminoacidurie avec, en particulier, des taches très marquées pour la tyrosine, la phénylalanine et la méthionine.



CHROMATOGRAPHIE BIDIMENSIONNELLE DES ACIDES AMINES URINAIRES

La tyrosylurie globale comprenant tyrosine, pHPPA, pHPLA, pHPAA est dosée à la phase aiguë de la maladie (réaction avec le 1-nitroso-2-naphtol) (HUMBEL) et exprimée en mg par g de créatinine.

La tyrosylurie est de 1290 mg par g et se répartit comme suit :

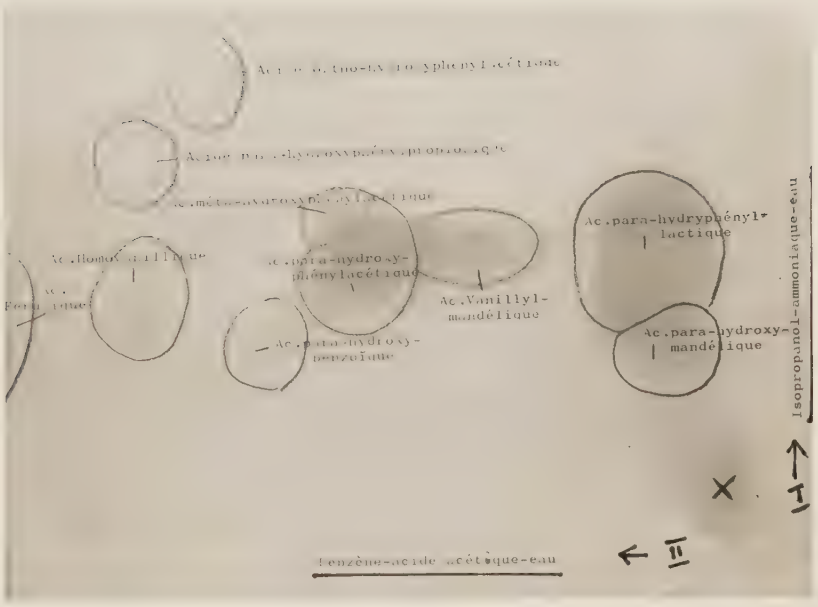
tyrosine : 770 mg par g
pHPPA : 125 mg/g
pHPLA : 390 mg/g
pHPAA : 5 mg/g.

C'est-à-dire, une augmentation très importante pour la tyrosine et le pHPLA, moindre pour le pHPPA et pratiquement nulle pour le pHPAA.

La chromatographie des acides phénoliques par la technique de SMITH montre :

- une tache très importante de pHPLA
- une tache augmentée d'acide para-hydroxy-mandélique (produit de dégradation du pHPPA)
- une tache légèrement augmentée de pHPAA.
- une tache normale d'acide vanillyl-mandélique (métabolite de l'adrénaline)
- une tache normale d'acide homo-vanillique (métabolite de la dopa et de la dopamine)
- une tache faible d'acide ortho-hydroxy-phényl-acétique
- une tache légèrement augmentée d'acide para-hydroxy-benzoïque
- une tache faible d'acide para-hydroxy-phényl-propionique.

L'élimination urinaire de tyrosine, de phénylalanine et de méthionine, de même que celle des autres acides aminés subit une baisse durant cette étape prédiététique tout en restant encore nettement supérieure à la norme.



CHROMATOGRAPHIE BIDIMENSIONNELLE DES ACIDES PHENOLIQUES

Des raisons techniques ne nous permettent pas d'interpréter de façon complète le test de charge à la tyrosine (100 mg de L-tyrosine/kg de poids). La conclusion qui s'en dégage toutefois, est une forte augmentation de l'élimination urinaire, après surcharge, des substances Millon positives.

Au courant de cette première année, l'alimentation de l'enfant consiste en Végélact B (sans lactose) pendant les quatre mois ayant suivi la période critique, puis en un régime lacté normal avec apport de fruits et de légumes.

C - ETAPE DIETETIQUE

Le 15 septembre 1966, Pierre vient d'avoir un an, et grâce à l'obligeance des Laboratoires MEAD JOHNSON (U.S.A.) on peut alors instituer un régime pauvre en tyrosine et en phénylalanine.

Le "lait" 3200 AB se présente sous forme de poudre obtenue à partir d'un hydrolysat de caséine, modifié par action enzymatique et enrichi en L-méthionine et en L-tryptophane.

Sa composition est la suivante :

- protéines 15 % dont 0,009 % de tyrosine et 0,08 % de phénylalanine
- lipides 18 %
- hydrates de carbone 57 %
- sels minéraux 5 %
- humidité 2 %
- vitamines A, D, C, thiamine, riboflavine, pyridoxine, E, B12, H, acide folique, pantothénate de calcium, choline et niacinamide.

Le "lait" reconstitué renferme 15 % de poudre.

Le régime est complété par un apport quotidien de bananes et de carottes, sans toutefois dépasser le taux quotidien de 60 mg/kg de tyrosine et de phénylalanine.

Ce traitement diététique est remarquablement bien supporté et son absorption ne présente pas de difficulté majeure.

Des troubles, tels l'anémie, l'ostéoporose et l'hypoprotidémie que l'on rencontre au cours des régimes pauvres en phénylalanine ne se sont pas produits.

L'enfant est resté hospitalisé au service de Pédiatrie de l'Hôpital Pasteur de Colmar jusqu'à l'heure actuelle, ce qui permet d'apprécier les effets du traitement sur une période de près de deux ans.

Etudions successivement les modifications de la symptomatologie durant cette étape diététique.

1) L'atteinte hépatique

Cliniquement après un an et huit mois de traitement diététique, l'hépatomégalie persiste mais a régressé et le foie ne dépasse plus le rebord costal que de deux travers de doigts.

La splénomégalie par contre a légèrement augmenté, à la palpation la rate dépasse de trois travers de doigts le rebord costal gauche.

La circulation collatérale, abdominale et thoracique reste discrète.

Biologiquement, l'amélioration est nettement plus sensible.

Les tests inflammatoires encore fortement perturbés au moment de la mise en route du régime sont redevenus entièrement normaux deux mois plus tard, ils le restent d'ailleurs tout au long de l'évolution.

Le retentissement des variations de régime sur l'insuffisance hépato-cellulaire est manifeste.
En effet, sous traitement, le complexe prothrombinique a augmenté (57 %) et lors de deux arrêts de régime (26.10.66 au 19.11.66) et (1.3.67-15.3.67) la chute est importante (34 % et 41 %).

La glycémie subit des variations parallèles alors que les valeurs moyennes sont de l'ordre de 0,70 g °/°° à 80 g °/°° avec le régime, elle retombe à 0,50 g °/°° et 0,60 g °/°° pendant les interruptions.

L'hypoprotéinémie se corrige également, les sérines et les globulines retrouvent des taux normaux.

On note lors de la première interruption du régime diététique une augmentation des transaminases SGPT alors que leurs valeurs étaients normales auparavant et le redeviennent lors de la reprise du traitement.

L'amélioration clinique et surtout biologique de l'atteinte hépatique est incontestable et bien plus nette que ce qu'elle avait été au décours de la première année où l'enfant était soumis à un régime normal.

TESTS HEPATIQUES	Régime diététique 28.IX.66	Régime normal 11.XI.66	Régime diététique 16.III.67	Régime normal 30.III.67	Régime diététique 2.VI.67	Régime diététique 8.VIII.67	Régime diététique 2.V.68
Tests inflammatoires							
Hanger	++	Ø			Ø	Ø	Ø
Mac Lagan	2,5	3			3	1	2,5
Hayem	2,3	2,5			++	Ø	Ø
Electrophorèse							→gamma
Tests d'ins. hépato-cellul.							
Prothrombine	41 %	48 %	54 %	49 %	52 %	33 %	60 %
Proconvertine	31 %	29 %	48 %	48 %	33 %	60 %	48 %
Proaccélérine	100 %	100 %	67 %	60 %	80 %	80 %	80 %
Glycémie	0,81 g°/°°	0,48	0,92	0,65	0,70	0,64	0,64
Sérines							44,1 g°/°°
Globulines							19,9 g°/°°
Tests de Cholostase							
Bilirubine totale	6,60mg°/°°	9,6	5,80	5,10	9	10,10	6,10
Bilirubine conjuguée	Ø	Ø	Ø	Ø	6 mg °/°°	Ø	Ø
Cholestérol (total)					1,14g °/°°	1,22	2,00
Tests de cytolyse							
Transaminases SGPT	43 U.	79 U.					20 U.

2) Le rachitisme

Les signes radiologiques du rachitisme ont totalement disparu 20 mois après le début du régime diététique. La structure osseuse est normale à l'exclusion d'une légère densification des métaphyses distales des os de l'avant-bras et de la jambe.
Il n'existe en outre aucune déformation osseuse.

Biologiquement, la calcémie et la phosphorémie ne subissent aucune variation et gardent des valeurs normales. Le taux des phosphates alcalines par contre diminue notablement (9 à 10 u. PNP). L'hyperphosphaturie ne réapparaît que lors des interruptions de traitement.

3) Le développement staturo-pondéral et psycho-moteur

La courbe de poids est régulièrement ascendante en restant toutefois inférieure à la courbe normale.
A l'âge de 2 ans 8 mois, le poids est de 11 kg (normal 13,6 kg) et la taille est de 88 cm ce qui n'est inférieur à la taille moyenne que de 5 cm.

L'enfant commence à marcher seul à l'âge de 21 mois et parle à 30 mois, mais à 32 mois il est incapable de former des phrases.
Les réactions sociales ne correspondent pas à l'âge de l'enfant.

Bien que le traitement diététique ait eu une action manifeste sur l'état général, il n'en persiste pas moins un certain retard psychomoteur (quotient de développement de 69 à 33 mois) dont la responsabilité incombe certainement, dans une proportion non négligeable, à l'éloignement du milieu familial.

4) Le syndrome d'insuffisance tubulaire

L'effet bénéfique du régime diététique sur l'insuffisance tubulaire est là encore manifeste.

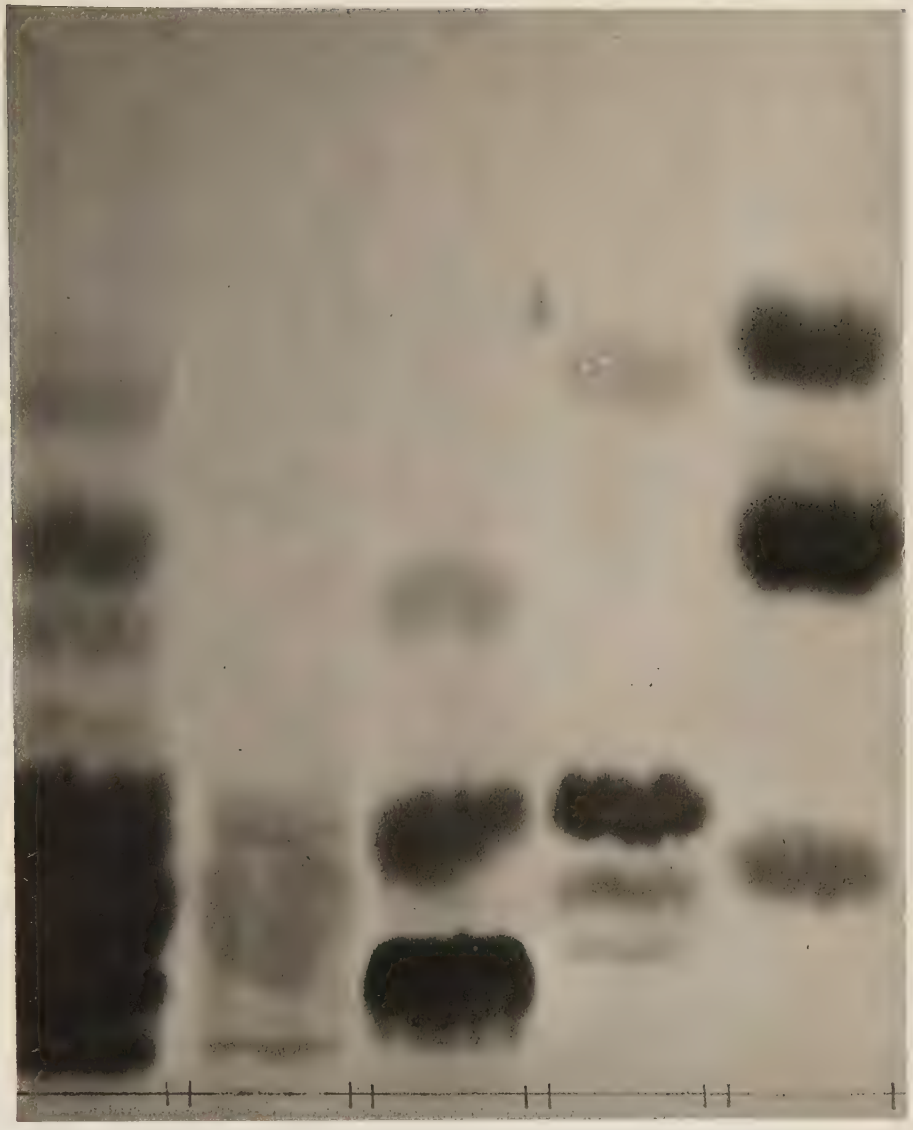
En effet, dès l'institution du régime pauvre en tyrosine et en phénylalanine, on note une disparition de la méliturie qui ne réapparaît que lors des deux arrêts de traitement. Elle atteint alors des valeurs de 5 g °/°° et disparaît dès la reprise thérapeutique.

L'hyperchlorémie discrète ne se normalise, par contre, que lentement.

L'hyperaminoacidurie globale s'était déjà notablement amendée au cours de la période prédiététique, mais la tyrosine et la phénylalanine surtout, et le glycocolle restent encore augmentés, ils se normalisent dès l'instauration du régime. La méthionine garde un taux supérieur à la normale, ceci pouvant s'expliquer et par la présence de L-méthionine dans le lait 3200-AB et par l'atteinte hépatique.

Une chromatographie unidimensionnelle des acides aminés urinaires confirme l'action du traitement sur l'aminoacidurie.

Durant toute l'étape diététique, nous n'avons plus noté l'odeur particulière de l'haleine et de l'urine de l'enfant.



U1 : Urines avant régime
U2 : Urines après régime

CHROMATOGRAPHIE UNIDIMENSIONNELLE
DES ACIDES AMINES URINAIRES

5) Le trouble du métabolisme de la tyrosine

Le régime diététique entraîne une normalisation du taux plasmatique de la tyrosine, les taux de phénylalanine et de méthionine baissent, mais restent élevés, tandis que les taux du glycocolle, de la lysine, de l'histidine, de l'ornithine et de l'acide aspartique augmentent.

Les chromatographies réalisées par le Professeur WOOLF lors d'une interruption du régime montrent un accroissement net de la tyrosine, de la phénylalanine, de la méthionine ainsi que de la lysine, de la sérine, de la thréonine, de la leucine, de la valine et de l'arginine.

La normalisation de l'élimination urinaire de tyrosine et de phénylalanine est spectaculaire, la méthioninurie restant supérieure à la normale (présence de L-méthionine dans le lait 3200-AB).

L'arrêt du traitement entraîne une augmentation brutale de la tyrosinurie (34 mg par g de créatinine - 549 mg par g de créatinine).

Les taux des acides phénoliques (pHPPA, pHPLA, pHPAA) redeviennent normaux (16 mg/g de créatinine contre 520 mg/g de créatinine sans traitement).

ACIDES AMINES PLASMATIQUES

exprimés en mg %

ACIDES AMINES	Phase aiguë 12.11.65	Régime Végélact 14.12.65	Régime normal 14.4.66	Régime d'exclusion 23.12.66	Régime normal	NORMES
Tyrosine	6,9	4,45	3,73	0,74	11,47	0,09 - 2,17
Phénylalanine	4	1,89	2,17	2,16	3,76	0,33 - 1,24
Méthionine	14,4	1,50	3,01	1,67	10,38	inf. à 0,37
Ac. Aspartique		0,43	0,63	1,3		inf. à 0,26
Sérine		) 4,60	3,38	) 0,7		0,26 - 1,78
Glutamine	7,48	)		)		0,14 - 4,38
Ac. Glutamique	0,19		3,35		7,57	
Proline	0,57	0,51			8,45	0,57 - 2
Glycocolle	1,5	2	1,86	3		0,41 - 2,33
Alanine	3,34	2,35	3,70	3,12	5,91	0,9 - 2,8
Valine	1,07	0,81	1,85	1,38	3,29	0,64 - 3
Lysine	7,3	2,1	3,06	5,48	6,86	0,9 - 2,6
Histidine	1,65	0,98	1,39	2,82	2,19	0,38 - 1,7
Arginine	0,40		0,37	0,27	2,37	0,17 - 1
Ornithine	2,82	2,65	Présence	4,15	3,56	0,16 - 1,8
Leucine	0,73	1,67	1,30	0,89	2,14	0,65 - 1,9
Isoleucine	0,30	0,85	0,58	0,23	1,04	0,33 - 1,2

ACIDES AMINES URINAIRES

exprimés en mg/24 h

ACIDES AMINES	Phase aiguë	Régime Végélact	Régime normal	Régime d'exclusion	NORMES
Tyrosine	) 116	52	41,3	0,92	1,8 - 5,4
Phénylalanine	)	17,2	7,99	0,23	1,6 - 4,9
Méthionine	29,5	2,5	8,72	8,75	0,1 - 0,9
Ac. Aspartique	4,32	6,37	0,71	1,59	Présence
Sérine	60,95	17,34	) ≃ 20,5	) ≃ 1,33	6,8 - 12,6
Glutamine	182,62	19,72	)	)	1,5 - 59,4
Ac. Glutamique	17,10	6,51	4,97	0,88	1,8 - 5,5
Proline	15,48		7,19		Présence
Glycocolle	66,22	90,75	49,8	17,25	10,5 - 42
Alanine	47,66	6,10	13,45	4,25	5,8 - 14,7
Valine	5,57		2,20	0,59	
Lysine	126,37	29,38	14,10	5,46	1,8 - 25,5
Histidine	83,59	46,06	2,45	6,35	15,5 - 79,5
Arginine	13,16		Traces	Traces	
Ornithine	11,28		3,17	1,08	1,7 - 5,1
Leucine		Traces	3,61	0,38	1,3 - 3,9
Isoleucine		Traces	Traces	0,51	1,3 - 3,9

D - COMPLEMENTS D'INFORMATIONS

L'inactivité enzymatique de la para-hydroxy-phényl-pyruvate oxydase n'a pu être mise en évidence, les parents de l'enfant s'opposant formellement à une nouvelle biopsie hépatique.

Epreuve de charge en tyrosine dans la fratrie

Nous avons donné par voie orale 100 mg de L-tyrosine par kg de poids aux parents et aux enfants.

La tyrosinémie est dosée par la réaction colorimétrique entre la tyrosine et la 1-nitroso-2-naphtol en présence d'acide nitrique (GERNGROSS-VOSS - HERFELD).

	AVANT EPREUVE	2 HEURES APRES EPREUVE
Père	1,1 mg %	20 mg %
Mère	1,4	28
François	1,9	30
Laurent	1,3	30
Antoinette	1,5	25
Témoin	1,1	40

Epreuve de charge (Tyrosinémie)

La tyrosylurie est exprimée en mg/g de créatinine urinaire. La technique utilisée est l'extraction des acides phénoliques urinaires à pH 1 par l'acétate d'éthyl et réaction avec le 1-nitroso-2-naphtol en présence d'acide nitrique (HUMBEL).

On recueille les urines de deux heures après l'épreuve de charge.

A supposer qu'aucun des membres de la famille ne présente d'atteinte rénale ou surrénalienne, il est possible de comparer les résultats obtenus à ceux d'un témoin normal.

La détection des hétérozygotes n'a été réalisée que par GENTZ comme nous le verrons au chapitre suivant. Cet auteur n'a pas constaté, après épreuve de charge à la phénylalanine, de modifications significatives de la tyrosinémie, mais une augmentation de la tyrosylurie chez les parents.

	AVANT EPREUVE	2 HEURES APRES EPREUVE	DIFFERENCE
Père	37 mg	47 mg	10
Mère	13	40	27
François	29	34	5
Laurent	38	50	12
Antoinette	43	145	102
Témoin	21	23	2

Epreuve de charge (Tyrolylurie)

Dans la famille que nous avons étudiée, l'élévation de la tyrosinémie nous paraît normale chez tous les sujets, par contre, Antoinette, soeur du petit malade, qui présente une tyrosylurie nettement plus élevée que les autres, pourrait être considérée comme une hétérozygote sous l'angle biologique naturellement.

Pierre D... à l'âge de 33 mois

III - LES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

A - ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

La littérature rapporte actuellement 38 cas de tyrosinose décrits, auxquels s'ajoutent les 37 cas observés en 11 ans par LAROCHELLE et coll. et relatés plus brièvement.

Le tableau clinique associe une cirrhose à début précoce, une tubulopathie complexe avec rachitisme vitamino-résistant, et un trouble du métabolisme de la tyrosine par déficit congénital en para-hydroxy-phényl-pyruvate-oxydase.

Les premiers symptômes de la maladie apparaissent dans les premiers mois de la vie et généralement avant la première année, sauf dans 6 cas (SAKAI - GENTZ - TRON - POINSO).

Ils sont d'expression digestive et consistent en : vomissements, diarrhées ou augmentation de volume de l'abdomen liée à l'hépatomégalie.

Le retard staturo-pondéral est également un signe précoce, le rachitisme étant plus tardif bien qu'il soit d'emblée floride dans 5 cas d'HALVORSEN.

Une odeur particulière de l'enfant, due à l'aminoacidurie est remarquée de nombreuses fois par LAROCHELLE, deux fois par SCRIVER et trois fois par HALVORSEN.

SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DANS 39 CAS DE TYROSINOSE

(Les 37 cas de LA ROCHELLE ne figurent pas dans ce tableau)
(N° I)

AUTEURS	Consanguinité	Caractère familial	Age de début	Retard statural	Retard pondéral	Hépatomégalie	Splénomégalie	Ascite	Circulation collatérale	Rétention biliaire	Ins. hépato-cellulaire	Réactions inflammatoires	Cirrhose histologique	Hépatome	Anémie	Thrombopénie	Rachitisme	Rachitisme vitamino-résistant
BABER	0	0	6/12	+	+	+	+				+	+	+		0		+	+
SAKAI	+		2	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+		+	
ROYER	+	0	1	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+		+	+	+	0
LELONG 1	+	+	3/12	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+								+	+		+					
WOOLF 1		+	23/12			+				0	+		+				+	+
2		+	3 sem.			+				+	+		+					
3		+	3 sem.			+				0	+	0	+					
4		+	2/12			+				+	+		+					
5		+	1 sem.			+				+			+					
6		+	8			+				+			+				0	
GENTIL	0	+	4/12	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+
TRON V	0	+	1/12			+	+						+					
III	0	0	4	+	+	+	+	0	+	0	+	+	+		0	0	+	+
FRITZEL 1	0	+	1	+	+	+	+			+	0	0	+		0	+	+	+
2	0	+	5/12	0	0	+	+				+	+	+		+	+	+	+
GENTZ 1a	0	+	9/12	+	+	+	0	0		+	+				0	0	+	+
1b	0	+	4	0	0	+	+	0			0	0			0	+	+	+

suite et fin p. suivante

AUTEURS		Consanguinité	Caractère familial	Age de début	Retard statural	Retard pondéral	Hépatomégalie	Splénomégalie	Ascite	Circulation collatérale	Rétention biliaire	Ins. hépato-cellulaire	Réactions inflammatoires	Cirrhose histologique	Hépatome	Anémie	Thrombopénie	Rachitisme	Rachitisme vitamino-résistant
GENTZ	2a	0	+	2/12			0	0	+		+-	+		+	+-			0	
	2b	0	+	16/12	+	+	+	0	0		0	0	0	+			+	+	+
	3	0	0	6/12		+	+	+	0			0	0	+		+	+	+	+
	4a	0	+	5/12		+	+	+	+		+	+		+			+	+	+
	4b	0	+	2		+	+	0	0			+		+		0	0	+	+
POINSO		0	0	4	+	+	0	+	0	0	0	+-		+		0	0	+	+
KOGUT		0	0	6/12	+	+	+	0	+	+	+	+		+	+-	+		+	+
HALVORSEN	1a	0	+	6/12	0	0	+	+			0		0	+	0	+-	+	+	+
	1b	0	+	4/12	0	0	+	+	+					+	0	+-		+	
	2a	0	+	5/12	0	0	+	+			+	+				+-	+	+	
	2b	0	+	3/12	0	0	+		+	+		+		+		+-		+	
	3a	0	+	4/12	+	+	+	+		+						+-			
	3b	0	+	5/12	+	+	+	+		+	+	+		+		+-	+	+	+
GENTZ		0	0	2 9/12	0	0	+				0	0	0			0	+	+	
SCRIVER	1	0	0	10 sem.			+		+	+	+	+	0	0				0	
	2	0	0	8/12			+		+	0	+	+	+	+				0	
	3	0	+	18/12			+		0	0	0	+	+	+				0	
	4	0	+	32/12			+		0	0	0	+	+	+				+	
ARONSSON		0	0	10 sem.			+							+				+	+
NORDIO		0	0	4/12	0	0	+	+	0		0	0	0		0			+	+
Pierre D...		?	0	1/12	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+		+	+	+	0

SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DANS 39 CAS DE TYROSINOSE

(Les 37 cas de LA ROCHELLE ne figurent pas dans ce tableau)

(n° II)

AUTEURS		Protéinurie	Glycosurie	Trouble de concentration	Hypoglycémie	Hypokaliémie	Hyperaminoacidurie	Tyrosinurie	pHPPA urinaire	pHPLA Urinaire	pHPAA Urinaire	Hypertyrosinémie	Hyperméthioninémie	Age de décès	En vie à	Amélioration clinique après régime diététique	Amélioration biologique après régime diététique
BABER		+	+			+	+	+				0	0	22/12			
SAKAI		0	0					+	+	+	+			5			
ROYER		+/-	0		+		+	+							4		
LELONG	1	+	+	0		0	+	+	+	+	+			5			
	2													2/12			
WOOLF	1	+	+	0		+	+	+	+	+	+			3/12			
	2	+/-	+	0			+	+	+	+	+			2/12			
	3	+	+	0			+	+	0	+	+			3/12			
	4	+	+	0			+	+	+	+	+			10 sem.			
	5		+											1/12			
	6	+/-	0				+	+						13			
GENTIL		+	+	0		0	+	+	+	+	+	+	+	15/12			
TRON	1							+	+	+	+			1/12			
	2	+	+	+		+	+	+		+	+			10			
FRITZELL	1	0	0	+		+	+	+	+	+		0	0	8			
	2	0	0	0			+	+	+	+	+	+	+		5		
GENTZ	1a	0	+	+	+/-	+	+	+	+	+	+	+	0		20		
	1b	+/-	+	+		+	+	+	+	+	+	+	0		10		

Suite et fin p. suivante

AUTEURS		Protéinurie	Glycosurie	Trouble de concentration	Hypoglycémie	Hypokaliémie	Hyperaminoacidurie	Tyrosinurie	pHPPA urinaire	pHPLA urinaire	pHPAA urinaire	Hypertyrosinémie	Hyperméthioninémie	Age de décès	En vie à	Amélioration clinique après régime diététique	Amélioration biologique après régime diététique
GENTZ	2a	0	+											4/12			
	2b	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	0		10	+	+
	3	+		0	+ -		+	+	+	+	+	+	0		13		
	4a	+	+	+										27/12			
	4b	+	+	+	+ -	+	+	+						3 10/12			
POINSO		0	+		+		+	+	0	+	0	+	0		37		
KOGUT		+	+		+	0	+	+	+	+	+	+	+		3 2/12	0	(+)
HALVORSEN	1a	+ -	0		+ -	+	+	+	+	+	+	+	0		3	+	+
	1b						+	+	+	+		+ -	+	4/12			
	2a	0	0											5/12			
	2b	+ -	0		+		+	+	+	+	+			4/12			
	3a													5/12			
	3b	0	0		+ -		+	+						6/12			
GENTZ		+	+			+	+	+	+	+	+	+			5	+	+
SCRIVER	1				+			+				+	+	3/12			
	2				+			+				+	+		3 9/12	+	+
	3		+		+			+				+	+		2	+	+
	4		+		+			+	+	+	+	+	0		3 4/12	+	+
ARONSSON			+			+	+	+	+	+	+	+			2 7/12	+	+
NORDIO			+		0		+	+	+	+	+	+			14		
Pierre D...		+	+		+		+	+	+	+	+	+	+		3	+	+

1) La cirrhose

L'hépatomégalie initiale est constante et se retrouve dans toutes les observations, sauf dans celle de ROYER qui fait état d'un foie normal au début et dans le cas 2a de GENTZ qui trouve à l'autopsie un foie de cirrhose nodulaire mais de taille normale.

La splénomégalie généralement modérée est fréquente, elle est affirmée 19 fois. GENTZ, HALVORSEN et KOGUT signalent toutefois des rates normales.

La circulation collatérale et l'ascite (10 fois) sont plus rares (LELONG, GENTIL, KOGUT, HALVORSEN, SCRIVER).

L'exploration biologique confirme la cirrhose.

Les tests inflammatoires sont perturbés 10 fois sur 19.
L'atteinte hépato-cellulaire est plus fréquente et se manifeste par :
- une hypoprothrombinémie sévère, rebelle à la vitamine K (inf. à 5 % dans 5 cas d'HALVORSEN), elle manque toutefois dans 6 observations (FRITZELL et GENTZ).
- une hypoprotidémie.
- une baisse progressive du rapport d'esterification du cholestérol.

Les tests de cholestase sont plus rarement perturbés, l'hyperbilirubinémie, si elle existe, est modérée, quoique l'ictère soit l'un des symptômes principaux dans les cas de WOOLF (4/6).

L'hypoglycémie est fréquente (14 cas) et peut être considérable (5 mg % dans le cas 1 de SCRIVER). Cette baisse du glucose sanguin n'est probablement pas due à l'atteinte hépatique seule, il pourrait exister conjointement un

trouble du métabolisme des hydrates de carbone en rapport avec une hyperplasie des îlots de Langerhans retrouvée par HALVORSEN et SCRIVER (2 fois) et 8 fois sur 16 par LAROCHELLE.

Anatomiquement, la cirrhose a été vérifiée 31 fois.

Macroscopiquement, il s'agit le plus souvent d'un foie déformé, contenant de nombreux nodules de regénération de taille variable.

Histologiquement, la structure normale est remplacée par une sclérose annulaire disséquante ou diffuse, intra- et extra-lobulaire, contenant des groupes irréguliers de cellules hépatiques. Les hépatocytes présentent un noyau normal ou vacuolé, un cytoplasme altéré (vacuoles, stéatose, tuméfaction trouble).
Le tissu conjonctif est parsemé de lymphocytes.
Les canaux biliaires sont généralement normaux ou dilatés.

La survie est apparemment dépendante de la gravité de l'atteinte hépatique initiale et des possibilités de régénération hépatique.

L'évolution sans traitement est en effet dominée par l'accentuation des lésions hépatiques conduisant à la mort dans un tableau, soit d'ictère grave, soit d'hémorragies digestives.
Toutefois, lorsque le cap des premières années est franchi, l'atteinte hépatique a tendance à s'améliorer spontanément (FRITZELL, GENTZ, HALVORSEN), les deux cas les plus âgés, un jeune homme de 20 ans (GENTZ) et une femme de 37 ans (POINSO) ne présentent qu'une insuffisance hépatique minime.

Une évolution particulière et relativement rare est l'hépatome malin. Cette dégénérescence néoplasique a entraîné la mort à deux reprises

(SAKAI, LELONG 1). Cet hépatome se manifestait par une augmentation rapide de l'hépatomégalie avec présence, à la surface du foie, d'un nodule dur et arrondi, par l'apparition de métastases pulmonaires et une rapide altération de l'état général.
De plus, GENTZ (2a) et KOGUT ont remarqué des formations ressemblant à un hépatome lors de contrôles histologiques.

2) Le rachitisme

Le rachitisme (26 cas) est un signe plus tardif de la maladie, pourtant GENTZ et TRON le citent dans trois cas comme premier signe et HALVORSEN dans cinq cas remarque un rachitisme floride d'emblée chez des enfants âgés de quelques mois.

Il apparaît vers le deuxième semestre de la première année ou après 18 mois (WOOLF, FRITZELL, GENTZ, LELONG) ou plus tardivement encore (SAKAI, ROYER, POINSO).

En dehors de la seule observation de ROYER où le rachitisme a guéri après un traitement classique, il est vitamino-résistant aux doses usuelles et entraîne des déformations, une ostéomalacie importante et des fractures multiples.

Une nette amélioration, après vitaminothérapie massive (de 50.000 à 600.000 U.I. par jour de vitamine D2) (FRITZELL 2; GENTZ 1a, 1b, 2b, 3 ; LELONG 1, HALVORSEN 1) est plusieurs fois constatée, mais l'interruption du traitement entraîne une rechute biologique immédiate et de plus ces doses provoquent des intoxications à la vitamine D (LELONG, GENTZ).

Du point de vue biologique, la calcémie est généralement normale, la phosphorémie toujours basse, sauf dans les cas de ARONSSON et SCRIVER.

L'hyperphosphaturie est de règle, la calciurie variable et la réabsorption tubulaire du phosphore très réduite.
Les phosphatases alcalines sont toujours très augmentées.

LELONG et ses collaborateurs ont fait dans leur cas 1 une étude très complète du métabolisme phospho-calcique.

Leur étude de l'activité vitaminique D du sérum (AVDS) montre que pour guérir le rachitisme ou prévenir sa rechute, les taux d'AVDS doivent être 10 à 20 fois supérieurs aux valeurs normales et ces taux ne sont obtenus qu'après vitaminothérapie intense.

Ils ont, de plus, réalisé un bilan calcique par le Ca 45 injecté, après interruption de traitement.
Ce bilan confirme l'hypercalciurie et révèle en outre une élimination intestinale accrue de calcium (111 mg/24 h.).

Quelle est la pathogénie du rachitisme au cours de l'affection ?

La diminution de l'absorption intestinale de calcium joue un rôle certain et HALVORSEN émet l'hypothèse que la tyrosine et ses métabolites inhibent cette absorption.
Mais l'absorption intestinale n'est pas seule en cause, en effet, la thérapie parentérale usuelle ne suffit pas à guérir le rachitisme.

L'acidose ne semble pas jouer de rôle déterminant puisque dans le cas de LELONG un traitement par citrate et bicarbonate de Na n'entraîne aucune amélioration biologique ou radiologique.

L'atteinte tubulaire, par contre, est vraisemblablement responsable de ces anomalies, elle permet d'expliquer l'hypercalciurie décelée dans le cas de LELONG et rend compte de la baisse de la réabsorption tubulaire du phosphore (HALVORSEN).

L'institution d'un régime pauvre en tyrosine et en phénylalanine entraîne une amélioration spectaculaire du rachitisme tant radiologique que biologique (GENTZ, HALVORSEN, ARONSSON).
Ceci confirme l'hypothèse de HALVORSEN qui pense que l'hypophosphatémie est due à l'inhibition de la réabsorption tubulaire des phosphates par la tyrosine ou ses métabolites.
Il a confirmé cette hypothèse, expérimentalement, par une suralimentation en tyrosine d'une souris, entraînant ainsi d'importantes lésions rénales.

Cependant, à l'encontre de cette théorie toxique, les tyrosinémies et tyrosyluries transitoires n'entraînent pas de tubulopathies.

3) Le syndrome d'insuffisance tubulaire

L'exploration de la fonction glomérulaire (urée sanguine, excrétion de la phénolsulfonephtaléine, clearances de l'urée et de la créatinine) est toujours normale dans les différents cas où elle fut faite.

Toutefois, on retrouve 19 fois une protéinurie modérée et LELONG et GENTZ ont prouvé que dans leurs cas, il s'agissait d'une globulinurie tubulaire.

L'urographie intra-veineuse est normale à l'exclusion de celles des observations de KOGUT et de NORDIO qui montrent une hypertrophie rénale bilatérale.

Les désordres tubulaires sont constants, mais souvent d'apparition retardée et de types divers.

- La glycosurie est l'élément le plus fréquent, elle apparaît 22 fois et son absence n'est affirmée que 9 fois.

Le glucose est le sucre prédominant, mais il peut coexister avec du galactose, du fructose et du lactose. Dans 3 cas d'HALVORSEN, le test de Bénédict est positif, mais le sucre n'est pas du glucose (Cas 3 b - galactose).

- L'acidose hyperchlorémique est rapportée 13 fois (BABER, FRITZELL 2 fois, GENTIL, GENTZ 4 fois, WOOLF, HALVORSEN, LELONG, TRON, KOGUT), et se traduit par une élévation du chlore plasmatique voisinant 110 mEq/l, un abaissement de la réserve alcaline entre 10 et 20 mEq/l. TRON et NORDIO signalent des valeurs à la limite de la normale.

- L'hypokaliémie (11 cas) est d'importance moyenne, dans le cas 1 de FRITZELL, elle est progressive jusqu'à la mort (2 mEq/l).

Ses manifestations cliniques sont peu évidentes, GENTZ la rend responsable de l'asthénie musculaire et HALVORSEN dans 4 cas (1b, 2b, 3a, 3b) lui attribue les dilatations intestinales consécutives à un iléus paralytique.

- L'hyperaminoacidurie est massive (26 fois).
Les chromatogrammes urinaires révèlent une augmentation en nombre et en importance des taches correspondant aux différents acides aminés.

Cette augmentation est particulière aux acides aminés de faible poids moléculaire (alanine, glycine, sérine, glutamine, thréonine, proline) (GENTIL, LELONG, FRITZELL, POINSO, HALVORSEN, KOGUT, GENTZ, NORDIO).

La tyrosine est toujours très élevée de même que la méthionine (BABER, FRITZELL, HALVORSEN) et ses taux peuvent être nettement supérieurs à ceux de la tyrosine.

Les clearances des acides aminés faites par LELONG et GENTZ (2b et 3) permettent d'affirmer l'origine tubulaire de l'hyperaminoacidurie

par trouble de la réabsorption tubulaire.

Les concentrations plasmatiques de ces acides aminés sont généralement normales, excepté pour la tyrosine qui est toujours augmentée, la phénylalanine (POINSO, FRITZELL), la méthionine (KOGUT, HALVORSEN, LAROCHELLE, SCRIVER, GENTIL, FRITZELL).

- Comme nous l'avons vu précédemment, l'hyperphosphaturie est constante.

- Le défaut de concentration urinaire a été peu étudié, GENTZ dans son cas 1b le rend responsable d'accidents de deshydratation.

L'étude histopathologique des reins réalisée dans 10 cas (LELONG, GENTIL, FRITZELL, HALVORSEN 3 fois, GENTZ 3 fois, SCRIVER) et dans 27 cas de LAROCHELLE montre soit des reins normaux, soit une hypertrophie rénale.

Les glomérules sont toujours indemnes, l'atteinte tubulaire, par contre, est manifeste : augmentation de taille des tubules avec des cellules épithéliales à cytoplasme granuleux, siège d'une dégénérescence hyaline (FRITZELL), les cellules tubulaires peuvent également être aplaties ou tuméfiées avec un cytoplasme clarifié.

L'amélioration des lésions tubulaires après institution d'un régime pauvre en tyrosine et en phénylalanine tend à confirmer l'hypothèse selon laquelle ces lésions sont dues à l'accumulation de tyrosine et de ses métabolites et qui joueraient un rôle toxique.

4) Les atteintes mineures

A côté des symptômes cardinaux de la tyrosinose : cirrhose, rachitisme hypophosphatémique vitamino-résistant, tubulopathie, par trouble du métabolisme de la tyrosine, il existe un certain nombre de manifestations cliniques et biologiques qui, sans être majeures, peuvent influer sur l'évolution de l'affection.

L'hypotrophie staturo-pondéral, l'hypotonie et l'atrophie musculaire sont des signes d'accompagnement fréquents, ils peuvent être très importants et se précisent généralement au fur et à mesure de la croissance de l'enfant.

L'altération cérébrale dans la tyrosinose ne se traduit ni par des convulsions, ni par des signes de localisation.

Il existe par contre un retard mental dont la cause n'est pas clairement précisée.

S'agit-il, en partie d'une conséquence de l'hospitalisme prolongé, s'agit-il aussi d'un trouble au niveau de la cellule cérébrale ?

GENTZ et KOGUT signalent un abaissement du Q.I. et GENTIL un retard psychomoteur. Il semble à LAROCHELLE que le développement psychomoteur s'altère dès le début de la maladie.

GENTZ en 1965, en réétudiant le retard mental de ses cas, avec un certain recul, constate que le seul sujet qui avait un développement mental normal jusqu'à l'âge de 7 ans, alors que les autres avaient une arriération mentale plus ou moins importante, ne présentait plus à 9 ans qu'un Q.I. de 80.

La relation entre l'atteinte mentale et le blocage enzymatique n'est toutefois pas claire, un recul thérapeutique suffisant pourra peut-être

aider à résoudre ce problème.

En effet, dans le cas d'HALVORSEN et dans le nôtre, le régime diététique semble avoir eu un effet favorable sur le comportement.

Les anomalies hématologiques portent sur les lignées rouge et plaquettaire.

L'anémie est fréquente, elle est normochrome, modérée et rarement intense.

La thrombopénie (13 cas) est présente dans les cas aigus ou chroniques et peut être inférieure à 100.000 plaquettes/mm3.

La thrombopénie est-elle due à l'inhibition splénique ou au trouble métabolique ? La normalisation du nombre des plaquettes après splénectomie dans le cas 3 de GENTZ est en faveur de la première hypothèse.

Les médullogrammes qui ont été pratiqués ont toujours été normaux.

La stéatorrhée décrite dans un certain nombre d'observations était, croyait-on, secondaire à l'atteinte hépatique, mais selon HALVORSEN, sa pathogénie mérite une exploration plus poussée, la tyrosine jouerait là encore un rôle toxique et inhiberait l'absorption intestinale.

La tyrosine entrant dans le métabolisme de la mélanine, de l'adrénaline et des hormones thyroïdiennes, la maladie aurait pu s'enrichir de modifications de leurs fonctions.

Aucun auteur n'en signale, sauf GENTZ qui, dans 3 cas, note une hyperpigmentation (cas 1a, 2b, 3). La fonction thyroïdienne était normale

dans ces cas et il ne put attribuer l'élimination accrue de cathécholamine lors d'un épisode hypertensif post-opératoire à une augmentation des précurseurs de l'adrénaline.

5) Le bloc métabolique

Le bloc métabolique siège au niveau de la transformation de l'acide para-hydroxy-phényl-pyruvique en acide homogentisique.

Le déficit enzymatique de la pHPPA-oxydase a été mis en évidence par plusieurs auteurs (SAKAI 1959, GENTZ 1965, TANIGUCHI-GJESSING 1965, LA DU) alors que la tyrosine transaminase et l'acide homogentisique oxydase sont normales.

LA DU, après l'étude histo-chimique, biopsique ou nécropsique de foies d'enfants souffrant de tyrosinose (cas de SCRIVER et LAROCHELLE) pense que dans les cas où il existe une activité enzymatique faible, il s'agit d'une altération qualitative de l'enzyme qui pourrait s'améliorer après traitement diététique, cet enzyme étant connu pour être inhibé par son propre substrat.

L'hypertyrosinémie a été mise en évidence dans les 17 cas où elle fut étudiée.
Elle est généralement de l'ordre de 6 à 12 mg % et atteint un maximum de 50 mg % dans le cas de SAKAI, dans le cas 1 de FRITZELL sa valeur est normale.

Les autres acides aminés plasmatiques ont des taux sensiblement normaux ou discrètement augmentés, à l'exclusion de la phénylalanine et de la méthionine qui peut être très élevée (GENTIL, FRITZELL, KOGUT,

HALVORSEN, SCRIVER, LAROCHELLE).
Cette hyperméthioninémie est surtout importante en période aiguë et serait due à l'insuffisance hépatique sévère, on la retrouve d'ailleurs dans toutes les cirrhoses.

Selon PERRY, les taux élevés de méthionine dans le sang, le foie, les reins et le liquide d'ascite seraient dus à une inhibition par une quantité excessive de tyrosine et de ses métabolites, d'un nouveau cycle métabolique de la méthionine.

L'élimination urinaire de tyrosine et de ses métabolites est toujours très importante, mais variable en intensité.

L'excrétion la plus importante parmi les métabolites est celle de l'acide para-hydroxy-phényl-lactique (SAKAI, LELONG, GENTIL, WOOLF, HALVORSEN, GENTZ, KOGUT, POINSO, ARONSSON). Les quantités de pHPPA et surtout de pHPAA sont plus faibles.

Dans les cas de SAKAI, GENTZ, HALVORSEN et ARONSSON, l'élimination urinaire de pHPLA est même supérieure à celle de tyrosine. Dans les observations de WOOLF, FRITZELL et KOGUT par contre, la tyrosine représente la majorité de la tyrosylurie (75 %).
Pour expliquer cette prédominance, FRITZELL envisage une atteinte simultanée de la tyrosine-transaminase qui permet la transformation de la tyrosine en pHPPA.
Ce déficit enzymatique de la tyrosine-transaminase ou tyrosine alphacétoglutarateaminotransférase expliquerait selon LA DU les troubles métaboliques du cas de MEDES. Dans ce cas, en effet, l'administration de grandes quantités de tyrosine entraînait une forte élimination de DOPA, de pHPPA et peu de pHPLA.

Pour la plupart des auteurs, le bloc enzymatique serait complet.

C A S	TYROSINE en g/24h	pHPPA g/24h	pHPLA g/24h	pHPAA g/24h	TYROSINE PLASMATIQUE mg %	BLOC METABOLIQUE	AGE
MEDES	0,38	2,8	0	-	-	Complet ?	49 ans
SAKAI	0,35	0,25	1,00	0,15	50	Complet	4
FRITZELL	0,10	0,02	Traces	-	5	Incomplet	5
GENTZ 1a	1,34	0,63	1,75	0,3	9	Complet	20
GENTZ 1b	0,65	0,22	0,51	0,08	9	Complet	8
GENTZ 2b	0,73	0,40	0,76	0,1	7	Complet	7
GENTZ 3	0,95	0,77	1,26	0,3	7	Complet	13
ARONSSON	0,16	0,25	0,32	0,12	7	Incomplet	1,5
HALVORSEN 1a	++	++	+++	++		Complet ?	1
HALVORSEN 2b	++	++	+++	++	7	Complet	4 mois
WOOLF	+++	+	++			Complet ?	
KOGUT	+++	?	++	+	3,3	Incomplet	2
GENTZ	0,10	0,38	0,68	0,07	10		5
GENTIL	0,70	?	+++	+			1
POINSO	0,21	-	+++	-	4	Complet	37
NORDIO	0,70	+++	+++	+	6,8		12,5

BILAN BIOLOGIQUE DES CAS COMPLETEMENT ETUDIES

Toutefois, LA DU et HALVORSEN ont émis l'hypothèse d'un bloc incomplet, et dans cette éventualité, la baisse de l'activité enzymatique dans le foie serait à mettre sur le compte soit d'un blocage limité, soit d'une constitution anormale de l'enzyme.

Quoiqu'il en soit, le symptomatologie clinique et biologique est toujours semblable quelle que soit l'intensité du bloc enzymatique.

B - EVOLUTION

En l'absence d'une diététique appropriée, il semble exister deux types d'évolution de la maladie.

La forme aiguë est la plus fréquente.
Douze enfants sont décédés avant 6 mois ainsi que 35 des 37 petits malades plus sommairement étudiés par LAROCHELLE.

Le tableau clinique associe la grande insuffisance hépatique avec hémorragie et ascite et la deshydratation secondaire aux troubles digestifs.

La forme lente, encore appelée chronique, est l'apanage de 17 cas. Dix enfants sont morts entre 15 mois et 13 ans, dans ces cas, la cirrhose est précoce et toujours grave, elle conditionnera l'évolution.

L'insuffisance hépatique, l'hépatome malin ou encore des affections intercurrentes, le plus souvent infectieuses, sont responsables de l'issue fatale.

Le rachitisme est souvent grave et résistant à la vitamine D, le retard staturo-pondéral manifeste et l'hypotonie musculaire importante.

Par contre, dans 7 cas qui n'ont pas été traités par le régime diététique, l'évolution semble plus favorable (ROYER, FRITZELL, GENTZ, POINSO, NORDIO).

Dans le cas de ROYER, à l'âge de 4 ans, l'enfant présente une hépatosplénomégalie et des tests inflammatoires perturbés, une régression des signes de rachitisme avec bilan phospho-calcique normal, un état staturo-pondéral et psychomoteur satisfaisant.

A 5 ans, le cas 2 de FRITZELL présente encore une discrète hépatosplénomégalie, mais des tests hépatiques normaux, une hyperamino-acidurie avec tyrosylurie. Les signes de rachitisme, après traitement massif de vitamine D, ont disparu.

Dans l'observation de POINSO, chez cette femme de 37 ans, la symptomatologie est dominée par un rachitisme grave et par le trouble du métabolisme de la tyrosine. L'insuffisance hépatique est modérée mais des signes d'encéphalopathie porto-cave assombrissaient le pronostic.

NORDIO note qu'à l'âge de 14 ans, la fillette présente une régression notable du rachitisme et de l'hépatomégalie alors qu'il persiste toujours une élimination urinaire très importante de tyrosine et de ses métabolites.

Dans les trois cas de GENTZ non traités par le régime, l'insuffisance hépatique s'est amendée avec l'âge et le rachitisme a été notablement amélioré par la vitaminothérapie massive, mais l'état général reste précaire.

En conséquence, cette forme d'évolution est généralement marquée par une amélioration de la fonction hépatique et une tendance à l'insuffisance progressive de la fonction tubulaire rénale entraînant des rachitismes hypophosphatémiques graves, guéris ou améliorés par de fortes doses de vitamine D.

C - LE TRAITEMENT

Le traitement de la tyrosinose fut au départ purement symptomatique.
Le rachitisme avait bien régressé dans les cas de GENTZ après une vitaminothérapie massive.
La vitamine C même à fortes doses n'a aucune action.
La corticothérapie avait entraîné une légère amélioration dans le cas de LELONG.

Les premiers résultats du régime diététique d'exclusion datent de 1964.
GENTIL, bien que n'ayant pu réaliser un régime restrictif en tyrosine et en phénylalanine sans entraîner de carences protidiques, obtint chez sa malade une amélioration biologique (disparition de la glycosurie et de l'hyperaminoacidurie), mais ne put empêcher l'exitus.

Depuis lors, un certain nombre d'enfants, 9 au total, ont été soumis au régime diététique pauvre en tyrosine et en phénylalanine et l'amélioration tant clinique que biologique en a prouvé l'efficacité.

Le régime est à base d'hydrolysats de protéines, pauvres en tyrosine et en phénylalanine (Lofénalac, Cymogran, Lait 3200-B ou AB) avec apport lacté et protéique, sans toutefois dépasser la dose de 50 mg par kg par jour pour chacun des deux acides aminés.

HALVORSEN et GJESSING, en 1964, instituent ce traitement chez une petite fille de 2 ans présentant les atteintes cliniques et biologiques classiques de la tyrosinose.
Dès le début du régime, la tyrosinémie se normalise et la tubulopathie

s'amende (phosphorémie 30 mg %, réabsorption tubulaire du phosphore 96 %, aminoacidurie normale).
Après 2 ans de traitement, ils purent affirmer un développement psychomoteur normal, une diminution de l'hépatosplénomégalie, des tests hépatiques normaux et une disparition complète des signes radiologiques de rachitisme.

Dans le cas de ARONSSON (1965), les constatations sont semblables, normalisation de la tyrosinémie, guérison de la tubulopathie et du rachitisme et amélioration de la cirrhose constatée par biopsie hépatique.

Sur les 4 cas traités par SCRIVER (1966), 3 répondirent très favorablement au traitement (le cas 1 décéda après un épisode hypoglycémique deux jours après l'institution du régime). Il note une amélioration de la fonction hépatique, un gain de poids, une normalisation de la tyrosinémie et une disparition de la tyrosylurie.

KOGUT (1966) traita une fillette de 1 an et demi. L'amélioration biologique fut remarquable, l'amélioration clinique le fut beaucoup moins, il attribue ceci à une méningite chronique intercurrente et à la discontinuité du régime.

Le premier cas traité par GENTZ (1966) fut celui d'une fillette de 9 ans et demi, présentant un retard de croissance important et un mauvais état général. La tyrosinose évoluait depuis 8 ans. Il note une guérison de la tubulopathie, une diminution de la tyrosinémie, un gain staturo-pondéral net.

Le deuxième cas fut celui d'un garçon de 4 ans. L'amélioration clinique et biologique est rapide. Par la suite, l'institution d'un régime surrestreint entraîne des troubles cutanés et digestifs. Le passage à un régime normal déclenche un syndrome neurologique grave qui régresse sous

traitement. Les acides phénpliques se sont normalisés hormis le pHPAA qui reste élevé.

Dans tous les cas, la reprise du régime normal ou une épreuve de surcharge en tyrosine entraîne rapidement une altération de la fonction tubulaire (hyperaminoacidurie, glycosurie, chute de la réabsorption du phosphore).
Ceci tendrait à prouver que la tyrosine et ses métabolites ont un effet toxique sur les cellules tubulaires.

D - LE DETERMINISME GENETIQUE

La maladie est manifestement familiale.
Ce caractère se retrouve 26 fois dans les 38 observations.
LAROCHELLE et coll. ont trouvé 37 malades dans 26 familles, parmi ces dernières 3 comptaient deux enfants malades et 4 en comptaient trois.

Les 7 cas décrits par GENTZ et coll. en 1965 se répartissent dans 4 familles et les 6 cas de HALVORSEN dans 3.

Une consanguinité directe est retrouvée plusieurs fois, les parents sont cousins germains dans les cas de SAKAI, ROYER, LELONG et TRON.

Les fratries de GENTZ sont originaires d'une région isolée du sud-ouest de la Suède où la consanguinité est importante, la grand'mère du cas de ARONSSON en est également native.

Les 41 cas cités par SCRIVER et LAROCHELLE sont issus de 29 familles résidant dans la région du lac Saint-Jean Saguenay (Québec).

Les ancêtres de la population de cette région seraient les 21 premiers Canadiens français.

La répartition entre les sexes est sensiblement égale entre garçons et filles.

La maladie se transmet vraisemblablement selon le mode autosomique récessif.

Le dépistage des hétérozygotes a été étudié par GENTZ. Une charge en phénylalanine entraîne une augmentation de la tyrosylurie chez les parents, l'élimination par les sujets témoins restant peu importante. La tyrosinémie, par contre, est restée normale.

Récemment, HUMBEL (1967) a étudié une méthode colorimétrique pour le dosage des acides para-hydroxy-phényl-pyruvique, lactique et acétique, ainsi que son utilisation pour le dosage de ces composés dans l'urine.
Cette méthode serait utilisable pour un dépistage rapide et précoce des tyrosyluries.

E - LES OBSERVATIONS ATYPIQUES

Un certain nombre d'observations ont une symptomatologie clinique ou biologique voisine de celle de la tyrosinose classique.

Le cas princeps de MEDES ne présente aucun des symptômes habituels de la maladie. Il s'agissait d'un adulte d'intelligence normale, présentant

un syndrome myasthénique et une élimination urinaire importante de tyrosine et d'acide para-hydroxy-phényl-pyruvique.

Selon LA DU, le déficit enzymatique ne serait pas celui de la tyrosinose classique, le blocage serait situé au niveau de la tyrosine-transaminase et non pas au niveau de la para-hydroxy-phényl-pyruvate-oxydase.

Sous le nom d'hyperméthioninémie, PERRY et coll. ont présenté les observations de trois frères, décédés d'encéphalopathie.

Ces enfants présentaient une cirrhose hépatique, une atteinte tubulaire rénale, un rachitisme, une hyperméthioninémie, une hypertyrosinémie, et une hypertyrosylurie.
Il existait en outre une hypoglycémie (0,40 °/°°) et à l'autopsie une hyperplasie des îlots de Langerhans.

Ces observations, comme celles de GREENBERG et de SASS-KORTSAK rentrent peut-être dans le cadre de la tyrosinose dans sa phase aiguë. L'hyperméthioninémie ne serait que secondaire à l'atteinte hépatique.

MAAS a rapporté en 1967 l'observation d'une jeune fille de 18 ans, retardée mentale, à comportement agressif et tendance à l'automutilation, sans atteinte hépato-rénale.
L'élimination urinaire de tyrosine et de ses métabolites était très importante, les autres acides aminés étaient normaux.

La tyrosinémie était élevée, l'aminoacidémie normale.

Ce cas représenterait-il une nouvelle variante clinique du trouble du métabolisme de la tyrosine ?

FRANÇOIS et coll. ont relaté en 1962 l'observation d'une encéphalopathie familiale touchant 4 enfants sur 7. Trois enfants sont morts en

bas âge, en état de mal convulsif, avec troubles respiratoires, le 4° âgé de 4 mois est retardé mentalement.

Dans les urines, la tyrosine est très augmentée, alors que ses métabolites le sont peu.

Une importante amélioration clinique a été obtenue par un régime pauvre en phénylalanine et en tyrosine.

Certains auteurs ont par ailleurs discuté l'appartenance à la tyrosinose de quelques cas de cirrhoses métaboliques.

Nous relatons ces observations sans prendre parti mais nous pensons qu'il est difficile de conclure en l'absence d'arguments biologiques vraiment convainquants.

STOWERS et DENT, en 1947, ont étudié le cas d'un adulte de 37 ans ayant souffert dans son enfance d'un rachitisme sévère et présentant un diabète gluco-phospho-aminé et une hépato-mégalie.

Ce malade est décédé à l'âge de 38 ans et à l'autopsie le foie présentait de multiples nodules d'hépatome malin.

BERNHEIM décrit le cas de 2 soeurs, dont la première a présenté à l'âge de 3 mois des troubles digestifs, un foie tumoral énorme (tests hépatiques normaux), une splénomégalie, une tubulopathie avec méliturie, phospaturie et hyperaminoacidurie sans augmentation notable de tyrosine. Elle décéda à l'âge de 11 mois.
La biopsie hépatique révélait une fibrose modérée péri-portale.

La 2°, admise à l'âge de 11 mois, présentait des vomissements, une tubulopathie avec albuminurie, phosphaturie, méliturie, hyperaminoacidurie sans hypertyrosinurie marquée.
L'hépatosplénomégalie n'apparut que secondairement, les tests inflammatoires et hépato-cellulaires étaient altérés.

Elle décéda à 8 mois et l'autopsie révéla une cirrhose hépatique.

Dans ces deux cas, la symptomatologie correspond à celle de la tyrosinose, mais l'élimination urinaire de tyrosine ne fut jamais supérieure à celle des autres acides aminés.

IV - LES AUTRES TROUBLES DU METABOLISME DE LA TYROSINE

A - TYROSINEMIES ET TYROSYLURIES TRANSITOIRES

Sous le nom de tyrosylurie, on entend l'élimination urinaire de tyrosine et de ses métabolites, pHPPA, pHPLA, pHPAA.

A côté de la tyrosinose, maladie héréditaire où le déficit de la para-hydroxy-phényl-pyruvate-oxydase est permanent, il existe un certain nombre d'états pathologiques consécutifs à un blocage enzymatique transitoire.

1) Tyrosinémie et tyrosylurie du nouveau-né et du prématuré

Les travaux de BLOXHAM et coll. (1960) portent sur l'examen de 1276 enfants nouveau-nés non carencés en vitamine C. Parmi ceux-ci, 14 (9 à terme, 5 prématurés) excrètent des quantités importantes de tyrosine et de ses métabolites.
Cette élimination exagérée disparaît rapidement sauf dans un cas où elle persiste jusqu'au troisième mois.

En 1966, WOOLF étudie 120 enfants le 5° jour après leur naissance. Il trouve chez 26 d'entre eux une tyrosylurie qui cesse rapidement chez l'un, moins de 15 jours plus tard chez 8 autres et moins de 60 jours chez les derniers.

La disparition rapide de la tyrosylurie souffre pourtant quelques exceptions.

BERRY et SUTHERLAND rapportent le cas d'un enfant présentant encore une tyrosylurie au delà d'un an, WAISMANN le cas d'un enfant de 10 mois et KOMROWER celui d'un nourrisson de 6 mois.

Ces enfants ne présentaient aucune symptomatologie clinique particulière.

PARTINGTON et coll., en 1968, réalisent une étude sur 150 nouveau-nés dont le poids de naissance est inférieur à 2500 grs et constate que la moitié d'entre eux présentent une tyrosinémie néo-natale importante.

Des examens successifs, à l'âge de 22 et 43 mois ne leur permettent pas d'attribuer formellement à l'hypertyrosinémie, les altérations du développement et du comportement retrouvées dans certains cas.

Il existerait, toutefois, une tendance particulière chez ces enfants aux infections pulmonaires au cours des six premiers mois.

La corrélation entre prématurité et tyrosylurie est certaine.

LEVINE décrivit cette anomalie pour la première fois en 1941.

MENKES et AVERY qui ont étudié en 1963, 71 prématurés après leur naissance constatent que 89 % présentent une hypertyrosinémie. Le taux sanguin de tyrosine est normal à la naissance et augmente progressivement pour atteindre un maximum à la deuxième semaine.

En 1964, MATHEWS et PARTINGTON confirment l'hypertyrosinémie chez le prématuré.

BREMER et coll. lors de dosages systématiques chez 50 prématurés trouvent dans 14 cas des taux élevés de tyrosine plasmatique.

Dans les cas de WOOLF, la moitié des prématurés (moins de 34 semaines) sont tyrosyluriques, contre 4 % de ceux nés à terme.

Pour cet auteur, il s'agit d'une inactivité complète de la pHPPA-oxydase, cet enzyme apparaissant tardivement au cours de la vie foetale puisque KRETCHMER ne le retrouve pas dans le foie de foetus de 24 à 33 semaines.

LEVINE et AVERY incriminent comme facteur aggravant le régime riche en protéines infligé dans la période néo-natale.

L'absence d'activité enzymatique de la pHPPA-oxydase n'est pas acceptée par tous les auteurs.

Pour LEVINE et AVERY, l'apport de vitamine C fait disparaître la tyrosylurie même si l'apport protidique est élevé et la prématurité importante, les doses nécessaires pouvant dépasser 75 mg/jour.

Pour TOSBERG et BREMER, l'adjonction d'acide ascorbique serait préventive et LIGHT et coll. ont montré que la prise unique de vitamine C (50 à 100 mg i.m.) entraîne une normalisation rapide des taux plasmatiques de tyrosine et de phénylalanine ainsi qu'une disparition de la tyrosylurie.

Ces diverses constatations sont en faveur de l'inactivité transitoire de la pHPPA-oxydase par manque d'acide ascorbique.

Nous avions, en effet, signalé dans le chapitre consacré à la biologie la nécessité d'un agent réducteur dans le déroulement du processus enzymatique.

Toutefois, PARTINGTON ne partage pas cet avis, il trouve illogique de donner de grandes quantités d'acide ascorbique si la carence n'est pas

démontrée et préconise d'instituer un régime pauvre en protéines chez les prématurés pour réduire la fréquence des tyrosinémies néo-natales.

Quelle que soit la cause de cette tyrosylurie transitoire, celle-ci n'entraîne aucune symptomatologie clinique pendant les premières semaines de la vie.

2 - Tyrosinémies et tyrosyluries du premier âge avec symptomatologie neurologique

Quelques observations mentionnent une excrétion de la tyrosine et de ses métabolites s'associant à des symptômes cliniques.

Ainsi, MENKES et JERVIS relatent le cas d'un enfant présentant une tyrosylurie, un retard pondéral, une spasticité et des convulsions. Le régime pauvre en tyrosine et en phénylalanine entraîne une guérison du syndrome neurologique, la reprise du régime normal ne s'accompagne plus d'élimination accrue de tyrosine et de ses métabolites.

Dans ce cas, il n'y a jamais eu d'altération hépatique ou rénale.

AUERBACH décrit un nourrisson de 2 mois présentant un retard staturo-pondéral et dont la tyrosinémie est de 42 mg %.
Dès la normalisation du taux plasmatique de tyrosine, l'enfant reprend rapidement du poids.

HUDSON cite deux cas qui ont présenté, après une tyrosinémie transitoire, un syndrome neurologique et un retard mental.

B - TYROSINEMIES ET TYROSYLURIES SECONDAIRES

Dans un certain nombre d'affections, on retrouve une élimination anormale de tyrosine et de ses métabolites, et une augmentation du taux plasmatique de tyrosine.

1) Les atteintes hépatiques

FELIX et coll. ont mis en évidence une excrétion anormale de tyrosine et d'acide para-hydroxy-phényl-pyruvique au cours des hépatites et des insuffisances hépatiques.

Mais cette élimination est surtout importante lors d'épreuves de charge en tyrosine.

Dans les cas de cirrhoses et d'hépatites graves, il existe une augmentation du taux des acides aminés plasmatiques.

- La méthionine est l'acide aminé dont l'élévation est la plus fréquente. Ceci confirme l'hypothèse que l'hyperméthioninémie retrouvée dans un certain nombre de cas de tyrosinose est essentiellement secondaire à l'atteinte hépatique.
- L'hypertyrosinémie se rencontre également fréquemment et son élévation dépendrait étroitement du taux des gammaglobulines (KNAUFF).
- Les autres acides aminés plasmatiques ont des valeurs proches de la normale ou à la limite supérieure de celle-ci.

2) Le scorbut

Les études expérimentales et humaines (LEVINE, KRETCHMER, ZANNONI, JONXIS et SEALOCK) au cours d'avitaminose C ont montré l'élimination anormale de tyrosine et de ses métabolites.

Comme nous l'avons déjà signalé, l'acide ascorbique joue un rôle essentiel de protection de la para-hydroxy-phényl-pyruvate-oxydase et son administration fait disparaître le trouble métabolique, ce qui n'est pas le cas dans la tyrosinose.

3) Autres affections

On peut retrouver une tyrosylurie dans d'autres maladies tels les hémopathies (GROS), les maladies du collagène (GRUPPER, NISHIMURA), le rhumatisme (CHOREMIS).

VI - LES CONCLUSIONS

La tyrosinose est une erreur innée du métabolisme due à l'absence d'activité de la para-hydroxy-phényl-pyruvate-oxydase.
Les observations publiées jusqu'à ce jour sont rares.

Nous avons pu suivre personnellement pendant trois années un petit malade atteint de cette affection.
Les signes cliniques et surtout biologiques ont fait l'objet d'une étude très complète, malheureusement, nous n'avons pu faire la preuve du déficit enzymatique dans le foie.

Une diététique appropriée, avec restriction en tyrosine et en phénylalanine a été instituée depuis l'âge d'un an.
L'amélioration de l'état clinique et du syndrome biologique a été considérable.

De la lecture des 75 observations que nous avons recueillies dans la littérature, se dégage l'impression qu'il existe deux types d'évolution : une forme rapidement mortelle et une autre de progression plus lente.
Dans les deux cas, l'atteinte hépatique domine la scène.

Lorsqu'une diététique appropriée est entreprise précocément, l'avenir de ces malades semble moins sombre.

VU
STRASBOURG, le 2 septembre 1968

LE PRESIDENT DE THESE
Signé : R.SACREZ

VU ET APPROUVE
STRASBOURG, le 11 septembre 1968

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
Signé : J.CLAVERT

B I B L I O G R A P H I E

ARONSSON S., ENGLESON G., JAGENBURG R., PALGREN B. : Clinical effect of low-tyrosine, low-phenylalanine diet in a case of tyrosinemia. Symposium on Tyrosinosis, Oslo Universitetsforlaget, 1965 - 101.

AUERBACH W.H., DI GEORGE A.M., BRIGHAM M.P., DOBBS J.M. : Delayed maturation of tyrosine metabolism in a full-term sibling of a child with phenylketonuria.
J. Pediat., 1963, 62, 938.

AVERY M.E., CLOW C.L., MENKES J.H., RAMOS A., SCRIVER C.R., STERN L., WASSERMAN B.P. : Transient tyrosinemia of the newborn : dietary and clinical aspects.
Petriatrics, 1967, 39, 378.

BABER M.D. : A case of congenital cirrhosis of the liver with renal tubular defect akin to thoses of the Fanconi syndrome.
Arch. Dis. Child., 1956, 31, 335.

BERNHEIM M., MONNET P., FRANÇOIS R., LARBRE F., FLEURETTE M. : Cirrhose congénitale familiale avec tubulopathie.
Pédiatrie, 1962, 17, 561.

BERRY H.K., SUTHERLAND B.S. : Tyrosinosis in a infant.
Amer. J. Dis. Child., 1960, 100, 571.

BISERTE G., DASSONVILLE B. : Les acides cétoniques du sang et de l'urine. Etude analytique. Identification d'hydrazones nouvelles ; applications nouvelles.
Clin. Chim. Acta, 1956, 1, 49.

BLATHERWICK N.R. : Tyrosinosis : a search for additional cases.
J.A.M.A., 1934, 103, 1933.

BLOXHAM H.R., DAY M.G., GIBBS N.K., WOOLF L.I. : An inborn defect in the metabolism of tyrosine in infants on a normal diet.
Biochemic.J., 1960, 77, 320.

BREMER H.J., TOSBERG P., HONSCHER U. : Untersuchungen über die Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener.
Ann. Paediat. (Basel), 1966, 206, 12.

CHOREMIS K.B. : Evidence for deviation in the metabolism of tyrosine in rheumatic fever.
Clin. Chim. Acta, 1963, 86, 814.

FELIX K., LEONHARDI G., GLASENAP P.I. : Uber Tyrosinosis.
Zschr. Physiol. Chem., 1951, 287, 141.

FONTAINE G. : Actualités métaboliques en pédiatrie.
Ed. Doin, 2° série, 1968, 378.

FRANÇOIS R., QUINCY Cl., RIEDWEG M., LATER R., Mme BERTRAND, MANTANUS : Encéphalopathie congénitale familiale associée à une anomalie du métabolisme de la tyrosine (effet du régime sans phénylalanine).
Pédiatrie, 1962, 17, 955.

FRITZELL S., JAGENBURG R., SCHNURER L.B. : Familial occurrence of course nodular cirrhosis. Renal tubular defects and vitamin D resistant rickets associated with impaired tyrosine metabolism.
Acta Pediat. Scand., 1964, 53, 18.

GENTIL C., VALETTE A.M., COCHARD A.M., COLIN J., LEMONIER A., ODIEVRE M., NOCTON F., RIVRON J., ALAGILLE D. : Tyrosine congénitale.
Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 1964, 115, 825.

GENTIL C. : Etude diététique dans la tyrosinose congénitale.
Journées de Pédiatrie, Paris, 1964, 133.

GENTZ J., JAGENBURG R., ZETTERSTROM R. : Tyrosinemia. An inborn error of tyrosine metabolism with cirrhosis of the liver and multiple tubular renal defects (De Toni Debré Fanconi Syndrome)
J. Pediat., 1965, 66, 620.

GENTZ J., LINDBLAD B., LINSTEDT S., LEVY L., SHASTEEN N., ZETTERSTROM R. : Dietary Treatment in tyrosinemia.
Am. J. of diseases of child, 1967, 113, 31.

GERNGROSS O., VOSS K., HERFELD H. : Uber eine hochempfindliche, streng Tyrosin, spesifische Farbreaktion auf parasubstituierte Phenole.
Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1933, 66, 435.

GIBBS N.K., WOOLF L.I. : Tests for phenylketonuria. Results of a one year programm for its detection in infancy and among mental defectives. Brit. Med. J. ü. 532-1959.

GJESSING L.R., HALVORSEN S. : Hypermethioninemia in acute Tyrosinosis. Lancet, 1965, 2, 1132.

GOSWAMI M.N.D., KNOX W.E. : Developmental changes of p-hydroxy-phenyl-pyruvate activity in mammalian liver. Biochem. biophys. Acta, 1961, 50, 35.

GREENBERG R.E., CHASE H.P., LOVRIEN E., HURWITZ R., EFRON M.L. : Hypermethioninemia. Abstr. Amer. Pediat. Soc., 74th Ann. Meet., p. 142.

GROS M., KIRNBERGER E.J. : Spontanausscheidung von paraoxyphenyl-bentraubensaur in harn. Klin. Wschr., 1954, 32, 115.

GRUPPER C., GONARD P., LEGRAND J.L. : Collagénose et métabolisme des acides aminés aromatiques. Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1959, 4, 505.

HALVORSEN S., GJESSING L.R. : Effect of low-tyrosine and low-phenylalanine diet. Brit. Med. J., 1964, 2, 1171.

HALVORSEN S., GJESSING L.R. : Clinical studies on dietary treatment of tyrosinosis. Symposium on Tyrosinosis 1965. Oslo Universitetsforlaget, p. 105.

HALVORSEN S., PANDE H., LOKEN A.C., GJESSING L.R. : Tyrosinosis. A study of 6 cases. Arch. Dis. Childh., 1966, 41, 238.

HALVORSEN S. : Dietary treatment of tyrosinosis. Amer. J. Dis. Child., 1967, 113, 38.

HSIA D.Y., LITWACK M., O'FLYNN M., JAKOVIC S. : Serum phenylalanine and tyrosine levels in the newborn infants. New Engl. J. Med., 1962, 267, 1067.

HUDSON F.P., DICKINSON R.A., IRELAND J.T. : Detection and treatment of phenylketonuria. Pediatrics, 1963, 31, 47.

HUMBEL R. : Une méthode simple pour la recherche des tyrosyluries.
Pharm. Acta Helv., 1968, 43, 57.

JACOBY G.A., LA DU B.N. : Studies on the specifity of tyrosine-alpha-keto-glutarate transaminase.
J. Biol. Chem., 1964, 239, 419.

JAGENBURG R. : The effect of low-tyrosine and low-phenylalanine diet on the amino-acid metabolism in a case of tyrosinemia.
Symposium on Tyrosinosis Oslo 1965, Oslo Universitetsforlaget 37

JONXIS J.H.P., HUISMAN T.H.S. : Aminoaciduria ascorbic acid deficiency.
Pediatrics, 1954, 14, 238.

KAESER H., KAESER R., LESTRADET H. : Séparation et dosage par chromatographie sur papier des acides alpha-cétoniques sanguins et urinaires chez l'enfant.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 1959, 4, 138.

KNAUFF H.G., SEYBOL D., MILLER B. : Die freien Plasma-aminosaüren bei Lebercirrhose und Hepatitis.
Klin. Wschr., 1964, 42, 326.

KOGUT M., SHAW K., DONNELL G. : Tyrosinosis.
Amer. J. Dis. Child., 1967, 113, 47.

KOMROVER G.M. : Prolonged tyrosinemia ; incorrectly diagnosed as tyrosinosis.
Arch. Dis. Childh., 1966, 41, 562.

KRETCHMER N., LEVINE S.Z., Mc NAMARA H., BARNETT H.L. : Certain aspects of tyrosine metabolism in the young. 1) The development of the tyrosine oxidizing system in human liver.
J. Clin. Invest., 1956, 236, 35.

KRETCHMER N., Mc NAMARA H. : Certain aspects of tyrosine metabolism in the young. 2) The tyrosine oxidizing system of fetal rat liver.
J. Clin. Invest., 1956, 35, 1089.

KRETCHMER N., LEVINE S.Z., Mc NAMARA H. : The in vitro metabolism of tyrosine and its intermediates in the liver of the premature infant.
Amer. J. Dis. Child., 1957, 93, 19.

KRETCHMER N., ETZWILLER D.D. : Disorders associated with the metabolism of tyrosine and phenylalanine.
Pediatrics 1959, 21, 445.

KRETCHMER N. : Enzymatic patterns during development : an approach to a biochemical definition of immaturity.
Pediatrics, 1959, 23, 605.

LA DU B.N., GREENBERG D.M. : Ascorbic acid and the oxidation of tyrosine.
Science, 1953, 117, 111.

LA DU B.N., ZANNONI V.G. : The tyrosine oxidation system of liver.
2) Oxidation of p-hydroxyphenylpyruvic acid to homogentisic acid.
J. Biol. Chem., 1955, 217, 777.

LA DU B.N., ZANNONI V.G., LASTER L., SEEGMILLER J.E. : The nature of the defect in tyrosine metabolism in alcaptonuria.
J. Biol. Chem., 1958,230, 251.

LA DU B.N., HOWEL R.R., MICHAEL P.J., SOBER E.K. : A quantitative micromethod for the determination of phenylalanine and tyrosine in blood.
Pediatrics, 1963, 31, 39.

LA DU B.N. : Tyrosinosis. In : STANDBURY J.B., WYNGAARDEN J.B., FREDRILKSON D.S. : The metabolic basis of inherited disease, New York, Mc Graw Hill publ., 2d ed., 1966, p. 295.

LA DU B.N. : The enzymatic deficiency in tyrosinemia.
Amer. J. of Dis. of Child., 1967, 113, 54.

LELONG M. : Nanisme rénal précoce avec rachitisme, troubles thermiques, hépatomégalie et glycosurie.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1938, 3, 25.

LELONG M., ALAGILLE D., GENTIL C., LETAN VINH, COLIN J., GABILAN J.C. : Cirrhose congénitale et familiale avec diabète gluco-phospho-aminé, rachitisme vitamino-résistant et tyrosinurie massive.
Rev. Fr. Et. clin. et Biol., 1963, 8, 37.

LEVINE S.Z., GORDON H.H., MARPLES : A defect in the metabolism of tyrosin and phenylalanine in premature infants. 1) Identification and assay of intermediary products.
J. Clin. Invest., 1941, 20, 209.

LEVINE S.Z., GORDON H.H., MARPLES E. : A defect in the metabolism of tyrosine and phenylalanine in premature infants. 2) Spontaneous occurence and eradication by vitamin C.
J. Clin. Invest., 1941, 20, 209.

LIGHT I.J., BERRY H.K., SUTHERLAND J.M. : Aminoacidemia of prematurity, its response to ascorbic acid.
Amer. J. Dis. Child., 1966, 112, 229.

MAAS J.W., WADMAN S.K., VAN SPRANG F.J. : "Pure tyrosinosis" with mental retardation.
Premier Congrès de l'Association Internationale pour l'étude scientifique de l'arriération mentale, Montpellier, 1967.

MATTHEWS J., PARTINGTON M.W. : Plasma tyrosine levels of premature babies.
Arch. Dis. Childh., 1964, 39, 371.

MEDES G. : A new error of tyrosine metabolism, the intermediary metabolism of phenylalanine and tyrosine.
Biochem. J., 1932, 26, 917.

MENKES J.H., JERVIS G.A. : Developmental retardation associated with an abnormality in tyrosine metabolism: report of a case.
Pediatrics 1961, 28, 399.

MENKES J., AVERY M.E. : The metabolism of phenylalanine and tyrosine in the premature infant.
Bull. Johns Hopkins Hosp., 1963, 113, 301.

MENKES J.H., CHERNICK V., RINGEL B. : Effect of elevated blood tyrosine on subsequent intellectual development of premature infants.
J. Pediat., 1966, 69, 583.

MOZZICONACCI P., BOISSE J., LEMONNIER A., CHARPENTIER C. : Les maladies métaboliques des acides aminés avec arriération mentale.
L'expansion scientifique 1968, 163.

NEUBERGER A., RIMINGTON C., WILSON J.M.G. : Studies on alcaptonuria. 2) Investigations on a case of human alcaptonuria.
Biochem. J., 1947, 41, 438.

NISHIMURA N., YASUI M., OKAMOTO H., KANASAWA D., KOTAKE Y., SHIBATA Y. : Intermediary metabolism of phenylalanine and tyrosine in diffuse collagene diseases.
A.M.A. Arch. Derm., 1959, 80, 466.

NORDIO S., ANTENER I., KAESER M., GATTI R. : Hepato-tubular syndrome with tyrosinuria-tyrosyluria. Relationship with tyrosinosis.
Ann. Paediat., 1966, 207, 201.

ODIEVRE M. : Glycogénose hépato-rénale avec tubulopathie complexe. Deux observations d'une entité nouvelle.
Rev. Intern. Hépatol., 1966, 16, 1.

PARTINGTON M.W., DELAHAYE D.J., MASOTTI R.E., READ J.H., ROBERTS B. : Neonatal tyrosinemia : a follow-up study.
Arch. Dis. Childh., 1968, 43, 195.

PERRY T.L., HARDWICK D.F., DIXON G.H., DOLMAN C.L., HANSEN S. : Hypermethioninemia : cirrhosis, islet hyperplasia, tubular degeneration.
Pediatrics, 1965, 36, 236.

POINSO R., LISSITZKI S., BERNARD P.M., FENASSE F., LAURENT M. et DUVEAU (Mme): A propos d'un cas de tyrosinémie avec cirrhose congénitale et tubulopathie.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1965, 116, 1357.

POLONOWSKI C., COLIN J. : Explorations biologiques en pédiatrie.
2° éd., E.S.F., Edit. Paris, 1963.

ROBINSON P. : Tyrosyluria in stress.
Nature, 1960, 186, 164.

ROYER P., BERNARD R., BOISSIERE R., MAESTRAGGI P., ROUSSEL : Cirrhose hépatique avec rachitisme secondaire et tyrosinurie.
Pediatrie 1961, 16, 510.

SAKAI K., KITAGAWA T. : An atypical case of tyrosinosis.
1) Clinical and laboratory finddings.
Jikeikai Med. J., 1957, 4, 1.

SAKAI K., KITAGAWA T. : 2) Research for the metabolic block.
Jikeikai Med. J., 1957, 4, 11.

SAKAI K., KITAGAWA T., YOSHIOKA K. : 3) Outcome of the patient pathological and biological observations on the organ tissu.
Jikeikai Med. J., 1959, 6, 15.

SASS-KORTSAK A., JACKSON S.H., SCRIVER C. : Tyrosyluria and hypermethioninemia in an infant with hepatic cirrhosis and nodular hyperplasia.
Abstr. Amer. Ped. Soc., 74th, Ann. Meet., 1964, p. 74.

SCRIVER C.R., CLOW C.L., SILVERBERG M. : Hypermethioninemia in acute tyrosinosis.
Lancet, 1966, 1, 153.

SCRIVER C.R., LAROCHELLE J., SILVERBERG M. : Hereditary tyrosinemia and tyrosyluria in a French Canadian Geographic Isolate.
Amer. J. of Disease of Child., 1967, 113, 41.

SEALOCK R.R., GOODLAND R.I. : Ascorbic acid, a coenzyme in tyrosine oxidation.
Science, 1951, 114, 645.

SEALOCK R.R., GOODLAND R.L., SUMERWELL W.N., BRIERLY J.M. : The role of ascorbic acid in the oxidation of l-tyrosine by guinea pig liver extracts.
J. Biol. Chem., 1952, 196, 761.

SMITH I. : In chromatographic and electrophoretic techniques.
1960, Interscience Publishers Inc. n° 4, vol. 1.

TANIGUCHI K., GJESSING L.R. : Studies on tyrosinosis. Activity of the transaminase, para-hydroxy-phenyl-pyruvate oxidase and homogentisic oxidase.
Brit. Med. J., 1965, 1, 968.

TOSBERG P., BREMER H.J., SPLLEDT A. : Zur Tyrosinstoffwechselstörung Frühgeborener die vitamine-C-Abhängigkeit des Tyrosinspiegels im Blut Frühgeborener.
Helv. Paediat. Acta., 1966, 21, 439.

TREMOLIERES J., MOSSE A., DELBES L. : Diététique thérapeutique.
G. Doin, Edit., Paris.

TRON P. : Tyrosinose congénitale.
Arch. Franç. de Pédiatrie, oct. 1966, 23, 935.

UDENFRIEND S., COOPER J.R. : The chemical estimation of tyrosine and tyramine.
J. Biol. Chem., 1952, 196, 227.

WAISMAN H.A. : Some never inborn errors of metabolism.
Pediat. Clin. N. Amer., 1966, 13, 481.

WOOLF L.I., EDMUNDS M.E. : The metabolism of tyrosine and phenylalanine in premature infants : the effect of large doses.
Biochem. J., 1950, 47, 630.

WOOLF L.I. : Errors of phenylalanine and tyrosine metabolism.
Advances in Clinical chemist., 1963, 6, 175.

WOOLF L.I. : Infants lacking p-hydroxyphenylpyruvate-hydroxylase.
Symposium on Tyrosinosis, Oslo, 1965, Universitetsforlaget, p. 24.

ZANNONI V.G., LA DU B.N. : The tyrosine oxidation system of liver.
4) Studies on the inhibition of p-hydroxyphenylpyruvic acid oxidase by excess substrate.
J. Biol. Chem., 1959, 234, 2925.

ZETTERSTROM R. : Tyrosinosis.
Am. N.Y. Acad. Sci., 1963, 111, 220.